

平成20年度 厚生労働科学研究

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究
糖尿病戦略等研究
研究成果発表会(研究者向け)

抄 録 集

平成21年2月 9日(月)

平成21年2月10日(火)

KKRホテル東京11階 孔雀の間

財団法人 循環器病研究振興財団

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究・糖尿病戦略等研究
研究成果発表会（研究者向け）プログラム

[厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業]

会 期	平成21年2月 9日（月）9：30～16：52 平成21年2月10日（火）9：30～16：16
会 場	KKRホテル東京11階 孔雀の間
主 催	財団法人循環器病研究振興財団 TEL：06-6872-0007

平成21年2月9日（月）

開会のあいさつ 9：30～9：40

・厚生労働省代表

・財団法人循環器病研究振興財団 理事長

菊池晴彦

(座長) 慶応義塾大学医学部救急医学 教授

相川直樹

1. 9：40～9：53

脳卒中地域医療におけるインディケータの選定と監査システム開発に関する研究

(演者) 国立循環器病センター内科脳血管部門 リハビリテーション部長

峰松一夫…10

2. 9：53～10：06

超急性期脳梗塞患者の救急搬送及び急性期病院受け入れ体制に関する実態調査研究

(演者) 川崎医科大学脳卒中医学 教授

木村和美…16

3. 10：06～10：19

急性心筋梗塞症と脳卒中に対する超急性期診療体制の構築に関する研究

(演者) 国立循環器病センター 心臓血管内科緊急部長

野々木宏…22

10：19～10：24 《シート回収》

(座長) 帝京平成大学現代ライフ学部 教授

小林國男

4. 10：24～10：37

心肺停止患者に対する心肺補助装置等を用いた高度救命処置の効果と費用に関する多施設共同研究

(演者) 帝京大学医学部救命救急センター 教授

坂本哲也…28

5. 10:37~10:50

自動体外除細動器 (AED)を用いた心疾患の救命率向上のための体制の構築に関する研究

(演者) 兵庫医科大学医学部 教授

丸川 征四郎…34

6. 10:50~11:03

虚血性心疾患に対する外来型心臓リハビリテーションの有効性のエビデンスの確立と普及方策の検討に関する多施設研究

(演者) 国立循環器病センター心臓血管内科 (生理機能検査) 部長

後藤 葉一…40

11:03~11:08 《シート回収》

(座長) 独立行政法人国立病院機構 理事長

矢崎 義雄

7. 11:08~11:21

長期遠隔成績からみた糖尿病患者に対する至適冠血行再建法に関する研究

(演者) 国立循環器病センター心臓血管外科 部長

小林 順二郎…46

8. 11:21~11:34

動脈硬化性疾患の発症予知・進展予防に関する研究

(演者) 国立循環器病センター研究所脈管生理部 部長

沢村 達也…52

9. 11:34~11:47

日本人における動脈硬化性大動脈弁膜疾患の発症・進展予防に関する研究

(演者) 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター 特任教授

山本 一博…56

11:47~12:45 《昼食》

(座長) 茨城キリスト教大学生生活科学部 教授

板倉 弘重

10. 12:45~12:58

「日本人の食事摂取基準」策定のための文献学的研究

(演者) 東京大学大学院医学系研究科 教授

佐々木 敏…62

11. 12:58~13:11

日本人の食事摂取基準の活用方法に関する検討

(演者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム

プロジェクトリーダー 由田 克士…66

12. 13:11~13:24

日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究—微量栄養素と多量栄養素摂取量のバランスの解明—

(演者) 滋賀県立大学人間文化学部 教授

柴田 克己…70

13. 13:24~13:37

エネルギー必要量推定法に関する基盤的研究

(演者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所健康増進プログラム

エネルギー代謝プロジェクトリーダー 田中茂穂…74

13:37~13:42 《シート回収》

(座長) 神奈川県立保健福祉大学保健福祉学部長

中村丁次

14. 13:42~13:55

食事バランスガイドを活用した栄養教育・食環境づくりの手法に関する研究

(演者) 女子栄養大学食生態学研究室 教授

武見ゆかり…80

15. 13:55~14:08

保健・医療サービス等における栄養ケアの基盤的研究

(演者) 聖徳大学人文学部人間栄養学科 准教授

須永美幸…84

16. 14:08~14:21

勤労者の健康づくりのための給食を活用した集団及びハイリスク者への対策に関する研究

(演者) 女子栄養大学給食・栄養管理研究室 教授

石田裕美…88

17. 14:21~14:34

食育を通じた健康づくり及び生活習慣病予防戦略に関する研究

(演者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム 研究員

荒井裕介…92

14:34~14:45 《コーヒープレイク》

(座長) 山口大学 名誉教授

河合伸也

18. 14:45~14:58

健康づくりのための運動基準・エクササイズガイド改定に関する研究

(演者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所 健康増進プログラムリーダー

田畑泉…98

19. 14:58~15:11

筋肉の量的、質的維持がメタボリックシンドロームの予防に及ぼす効果に関する研究—具体的な筋力トレーニングプログラムの開発

(演者) 筑波大学大学院人間総合科学研究科 研究員

田辺解…102

20. 15:11~15:24

生活習慣病一次予防に必要な身体活動量・体力基準値策定を目的とした大規模介入研究

(主任研究者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所健康増進プログラム

客員研究員 高橋佳子…106

(代理演者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所運動ガイドライン

プロジェクトリーダー 宮地元彦

15:24~15:29 《シート回収》

(座長) NTT東日本関東病院耳鼻咽喉科 部長

深谷卓

21. 15:29~15:42

未成年者の喫煙・飲酒状況に関する実態調査研究

(演者) 日本大学医学部公衆衛生学部門 教授

大井田隆…112

22. 15:42~15:55

各種禁煙対策の経済影響に関する研究

(演者) 奈良女子大学保健管理センター 教授

高橋裕子…116

23. 15:55~16:08

わが国における飲酒の実態ならびに飲酒に関連する生活習慣病、公衆衛生上の諸問題とその対策に関する総合的研究

(演者) 慶應義塾大学 名誉教授

石井裕正…122

16:08~16:13 《シート回収》

(座長) 財団法人歯科医療研修振興財団 専務理事

宮武光吉

24. 16:13~16:26

メタボリックシンドロームの保健指導に歯科的な観点を導入することの効果に関する研究

(演者) 大分大学 名誉教授

柳澤繁孝…130

25. 16:26~16:39

フッ化物応用による歯科疾患予防プログラムの構築と社会経済的評価に関する総合的研究

(演者) 東京歯科大学衛生学講座 教授

眞木吉信…134

26. 16:39~16:52

口腔保健と全身のQOLの関係に関する総合研究

(演者) 鶴見大学歯学部探索歯学講座 教授

花田信弘…138

平成21年2月10日(火)

- (座長) 愛知県がんセンター 名誉総長 富永 祐 民
27. 9:30~9:43
健康寿命の地域指標算定の標準化に関する研究
(演者) 藤田保健衛生大学医学部衛生学講座 教授 橋本 修 二…144
28. 9:43~9:56
都道府県等の生活習慣病リスク因子の格差及び経年モニタリング手法に関する検討
(演者) 青森県立保健大学健康科学部栄養学科 学科長 吉池 信 男…148
29. 9:56~10:09
温泉利用と生活・運動・食事指導を組み合わせた職種別の健康支援プログラムの有効性に関する研究
(演者) 東京農業大学地域環境科学部教養分野 准教授 上岡 洋 晴…152
30. 10:09~10:22
民間衛生施設を活用した健康増進のための効果的なシステムの開発及び評価に関する研究
(演者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所国際産学連携センター 客員研究員 大賀 英 史…156
- 10:22~10:27 《シート回収》
- (座長) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授 水澤 英 洋
31. 10:27~10:40
生活習慣病対策における健診・保健指導による行動変容にかかる成功事例の収集及びガイドラインの作成に関する研究
(演者) 京都大学医学部公衆衛生学教室 教授 中原 俊 隆…162
32. 10:40~10:53
わが国の女性における生活習慣病の実態把握と発症要因の探索及び介入に関する研究
(演者) 東京女子医科大学産婦人科学教室 主任教授 太田 博 明…166
33. 10:53~11:06
地域・職域における生活習慣病予防活動・疾病管理による医療費適正化効果に関する研究
(演者) あいち健康の森健康科学総合センター 副センター長兼健康開発部長 津 下 一 代…170

11:06~11:11 《シート回収》

(座長) 福岡県済生会二日市病院 顧問

竹 下 彰

34. 11:11~11:24

慢性心不全基本治療薬である利尿薬のクラス内予後改善効果の差異に関する研究

(演者) 兵庫医科大学内科学循環器内科 教授

増 山 理…176

35. 11:24~11:37

離島・農村地域における生活習慣病対策の環境整備とその評価に関する研究

(演者) 大阪大学大学院医学系研究科 教授

磯 博 康…180

36. 11:37~11:50

ヒスタミンと心不全の関連についての検討—H2レセプターブロッカーは心不全を改善するか

(演者) 国立循環器病センター臨床研究開発部 部長

北 風 政 史…184

11:50~12:50 《昼食》

(座長) 杏林大学医学部 教授

山 田 明

37. 12:50~13:03

幼児期・思春期における生活習慣病の概念、自然史、診断基準の確立及び効果的介入方法に関するコホート研究

(演者) 国立病院機構鹿児島医療センター 小児科部長

吉 永 正 夫…190

38. 13:03~13:16

内臓肥満の要因と動脈硬化促進に関する総合的研究

(演者) 国立長寿医療センター研究所疫学研究部 部長

下 方 浩 史…194

39. 13:16~13:29

慢性心不全におけるメタボリック症候群の意義に関する研究

(演者) 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学 教授

下 川 宏 明…198

40. 13:29~13:42

保健指導への活用を前提としたメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出のための横断・縦断研究

(演者) 東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 教授

門 脇 孝…204

13:42~13:47 《シート回収》

(座長) 慶應義塾大学医学部 客員教授

福内靖男

41. 13:47~14:00

「多目的コホート (JPHC コホート)」における糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因と実態分析に関する研究

(演者) 国立国際医療センター糖尿病・代謝症候群診療部 部長

野田光彦…210

42. 14:00~14:13

多施設コホートを基盤とした糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因と脳卒中・心筋梗塞の発症に果たす役割に関する前向き研究

(主任研究者) 国立循環器病センター動脈硬化代謝内科 部長

吉政康直…216

(代理演者) 国立循環器病センター予防検診部 医長

小久保喜弘

43. 14:13~14:26

2型糖尿病患者のQOL、血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究

(主任研究者) 筑波大学大学院人間総合科学研究科内分泌代謝・糖尿病内科 教授

山田信博…220

(代理演者) お茶の水女子大学人間文化創成科学研究院 准教授

曾根博仁

14:26~14:40 《コーヒープレイク》

(座長) 昭和大学 名誉教授

杉崎徹三

44. 14:40~14:53

多施設共同研究: 小児・思春期(若年) 発症2型糖尿病の合併症発症率の経年的全国調査

(演者) 東京女子医科大学糖尿病センター 教授

内潟安子…226

糖尿病戦略等研究

45. 14:53~15:06

健診受診者のコホート化と運動、栄養介入による生活習慣病予防

(演者) 独立行政法人国立健康・栄養研究所 理事長

渡邊昌…230

46. 15:06~15:19

動機付けの差による生活習慣における行動変容の継続性に関する研究—歩数確保による運動習慣の形成及び継続性に向けた新たなインセンティブ構築の提案

(演者) 名古屋学芸大学 学長

井形昭弘…234

15:19~15:24 《シート回収》

(座長) 関西電力病院 院長

清 野 裕

47. 15:24~15:37

糖尿病における失明、歯周病、腎症、大血管合併症などの実態把握とその治療に関するデータベース構築による大規模前向き研究

(演者) 富山大学附属病院 院長

小 林 正…240

48. 15:37~15:50

メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした網膜病変解析の有効性に関する前向き調査

(主任研究者) 熊本大学大学院医学薬学研究部代謝内科学 教授

荒 木 栄 一…244

(代理演者) 熊本大学大学院医学薬学研究部代謝内科学 助教

下 田 誠 也

49. 15:50~16:03

1型糖尿病およびインスリン療法を要する2型糖尿病の自己管理能力向上に関する研究

(演者) 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター予防医学研究部 室長 坂 根 直 樹…250

50. 16:03~16:16

糖尿病予防のための戦略研究

(主任研究者) 財団法人国際協力医学研究振興財団 理事長

織 田 敏 次…254

(代理演者) 財団法人国際協力医学研究振興財団

糖尿病予防のための戦略研究プロジェクト推進部 室長

泉 和 生

平成21年2月9日(月)

(9:40~10:19)

座長
相川 直樹 / 慶応義塾大学医学部救急医学 教授

研究課題：脳卒中地域医療におけるインディケータの選定と監査システム開発に
関する研究

課題番号：H18-循環器病等（生習）一般-044

主任研究者：国立循環器病センター内科脳血管部門・リハビリテーション部長

峰松一夫

1. 本年度の研究成果

(1) 脳卒中急性期インディケータの前向き測定調査

9つの脳卒中急性期病院（分担研究者所属施設およびその関連施設）において、本研究班が選定した急性期インディケータ（表）の前向き測定調査を実施した。調査対象は、平成20年9月1日から10月31日までに入院した発症後3日以内の脳卒中および一過性脳虚血発作例とした。各参加施設に配布したメモリスティック内の測定調査用ファイルにデータを手入力し、自動的に集計した各インディケータ測定調査値を回収する方式で行った。中間集計では、「入院後24時間以内に嚥下機能評価を施行した率」（0-100%）など極めてばらつきが強いものも見られた。今回の調査により、選定した個々のインディケータの妥当性の検証や定義の明確化など問題点・改善点が明らかとなった。また、今回のようにデータを手入力した場合、電子カルテ上の保険請求に連動した情報を利用する場合と比較して測定精度が低くなることも明らかとなり、測定精度を担保する調査および監査システムの構築が今後の課題であると考えられた。今回明らかとなった問題点・改善点をもとに急性期インディケータマニュアルを修正し、完成させる予定である。

(2) 脳卒中地域医療に関する全国実態調査

a. 急性期病院の現状調査

脳卒中地域医療における急性期病院の実態を把握することを目的として、人口密度分布を考慮して選択した12都道府県（北海道、秋田県、群馬県、東京都、神奈川県、長野県、大阪府、和歌山県、広島県、徳島県、福岡県、鹿児島県）の急性期病院2185施設を対象にアンケート調査を実施した。1009施設（46%）から有効回答を得た。その結果、①約半数（52%）の施設が脳卒中診療に従事している、②多くの施設が、脳卒中地域医療圏を二次医療圏と考え、その中心的役割を「急性期病院」に求めている、③自治体との連携は良好でない、④医療や介護情報の共有が十分でない、⑤医療保険と介護保険のシステムでは十分なリハビリを提供しにくいと考えていることなどが明らかとなった。

b. 脳卒中地域医療に関する地域別検討

前年度に実施した回復期・維持期施設における脳卒中地域医療連携の実態調査および今年度実施した急性期施設における実態調査の結果について、12都道府県別に解析を行った。その結果、①いずれの地域も医療保険施設に比べて介護保険施設で連携が不十分で、②自治体との連携が良好ではない、③大都市部（特に東京都、神奈川県）では、地方と比べて脳卒中地域医療連携が良好でなく、④また、回復期病棟・維持期入院施設への転院の際に透析、人工呼吸器、気管切開、不穏などが受け入れ制限となることが多い、⑤一方、地方では、地域医療連携は比較的良好であるが、医師、リハビリスタッフ数が少ないために十分なリハビリが提供できていないことなどが判明した。さらに、各都道府県独自の特徴や問題点も明らかとなった。例えば、東京都では、独居、介護力不足に加えて、在宅介護に対応できるシステムが不十分であるために在宅復

婦が困難であること、秋田県では、回復期・維持期施設が極めて少なく、十分なリハビリが提供できていないこと、北海道では、脳神経外科医が主体の脳卒中医療により急性期から回復期の連携は良好であったが、維持期連携は十分ではないことが示された。

(3) 各モデル地域での脳卒中地域医療連携に関する取り組み

分担研究者の所属施設を中心とした各モデル地域（大阪北部地域、秋田医療圏、川崎市広域医療圏、福岡市・周辺地域医療圏）において、脳卒中地域医療連携に関する活動が行われた。その研究成果を発表し、各地域特有の問題を議論する場として、9月14日に川崎市で公開シンポジウムを開催した。2月11日には、大阪で最終公開シンポジウムを開催する予定である。

(4) その他の研究

日本脳卒中学会認定研修教育病院 740 施設の代表者を対象として実施した「わが国の脳卒中センターのあり方に関するアンケート調査」の結果を、脳神経外科医と神経内科医／脳内科医に分けて比較検討したところ、脳卒中センターが備えるべき必要条件として、いずれも、頭部 CT や MRI/A が 24 時間可能、心電図や血圧などの自動モニターがある、気管内挿管やレスピレーターによる呼吸管理が可能、脳外科的手術が可能であることなどを挙げているが、神経内科医／脳内科医は、さらに Stroke unit、多職種によるチーム医療、リハビリテーション、脳卒中データベースを絶対必要な要素と考えていることが示された。また、看護部の個別研究では、医療提供側と医療を受ける側との間に脳卒中医療に関する大きな意識の乖離があることや、Functional Independence Measure (FIM)を用いた ADL 評価に関して再現性に問題があることなどを明らかにした。

表. わが国の脳卒中急性期インディケーター（本研究班案）

I. プロセス

1. 初診医が脳卒中診療担当医であった率
2. Stroke unit で治療された患者の率
3. 入院後 24 時間以内の頭部 CT / MRI 施行率
4. 入院中に頸動脈エコー、MRA もしくは CTA にて脳血管病変を評価した率
5. t-PA 静注療法施行率
6. 来院から t-PA 静注療法開始までが 1 時間以内であった率
7. 入院後 48 時間以内に抗血栓療法を施行した率
8. 心房細動合併例に対する退院時ワーファリン使用率
9. 入院後 24 時間以内に嚥下機能評価を施行した率
10. 入院後 3 日以内に理学療法の評価を行った率
11. 入院後 7 日以内に多職種でカンファレンス・ゴールの設定を行った率
12. 入院中に脂質・血糖検査を行った率
13. 入院中に深部静脈血栓症の予防を行った率

II. アウトカム

1. 発症後 3 日以内入院の脳卒中および TIA 患者数
2. 入院期間
3. 入院時 NIHSS
4. 退院時 modified Rankin Scale (mRS)
5. t-PA 静注療法施行患者の退院時 mRS

2. 前年度までの研究成果

先行研究である Stroke unit 研究の最終解析から得られたエビデンスや海外のインディケータを参考に、わが国独自の急性期インディケータ本研究班案を決定するとともに各インディケータの選定根拠、エビデンス、および実際の測定方法をまとめたマニュアルを作成した。また、脳卒中救急医療体制の現状を市町村および二次医療圏単位で人口密度別に比較検討することによって、人口密度が低い地域ほど救急医療体制の整備が遅れていることを明らかにし、「わが国における脳卒中センターのあり方に関するアンケート調査」を実施することによって、rt-PA 静注療法認可後のわが国の救急医療体制を再構築する上で貴重なデータを得た。さらに、「回復期から維持期までの脳卒中地域医療の現状を把握するための全国実態調査」を実施した結果、脳卒中地域医療連携の現状や問題点を初めて明らかにすることができた。分担研究者所属施設を中心とした各モデル地域では、地域連携に関する活動が行われ、連携強化が図られるとともに連携体制を構築する上での問題点が明らかになりつつあった。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

わが国においては、脳卒中医療の質を評価するシステムは全く存在しなかったが、本研究班によって、わが国独自の脳卒中急性期インディケータを選定することができた。また、「急性期から回復期、維持期までの脳卒中地域医療の現状を把握するための全国実態調査」や各モデル地域での地域連携に関する活動や個別研究によって、脳卒中地域医療連携の現状や問題点を初めて明らかにすることができた。

本研究班が行った、医療の質を全体的かつ客観的に評価するシステムの開発や、地域医療連携体制を構築するうえでの重要ポイントの提言は、良質な継ぎ目なき脳卒中地域医療の提供に大きく貢献するであろう。

4. 倫理面への配慮

個々の患者データは全て匿名で取り扱われ、調査段階のいかなる資料（電子媒体を含む）も、個人の特定が可能にならないように配慮した。

5. 発表論文集（発表論文多数のため 2008 年度分のみ掲載）

1. Sato S, Uehara T, Toyoda K, Yasui N, Hata T, Ueda T, Okada Y, Toyota A, Hasegawa Y, Naritomi H, Minematsu K, and the Stroke Unit Multicenter Observational (SUMO) Study Group: Impact of the approval of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy on the processes of acute stroke management in Japan: The Stroke Unit Multicenter Observational (SUMO) Study. Stroke. 2008 (online article)
2. Sato S, Toyoda K, Uehara T, Toratani N, Yokota C, Moriwaki H, Naritomi H, Minematsu K: Baseline NIH stroke scale score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. Neurology. 2008; 70: 2371-2377.
3. Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, Nagasawa H, Ohtani N, Kuwashiro T, Naritomi H, Minematsu K: Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. Ann Neurol. 2008 (online article)
4. Minematsu K, Bang OY, Uehara T: Risk factors for intracranial atherosclerosis (ICAS). In: Kim JS, Caplan LR, Wong LK (eds): Intracranial Atherosclerosis, Blackwell, UK, 2008, pp.45-54.
5. Ogata J, Yutani C, Otsubo R, Yamanishi H, Naritomi H, Yamaguchi T, Minematsu K: Heart and vessel pathology underlying brain infarction in 142 stroke patients. Ann Neurol. 2008;63:770-781.
6. Ohara T, Toyoda K, Otsubo R, Nagatsuka K, Kubota Y, Yasaka M, Naritomi H, Minematsu K: Eccentric stenosis of the carotid artery associated with ipsilateral cerebrovascular events. AJNR. 2008;29:1200-1203.

7. Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, Uchiyama S, Gotoh J, Nagao T, Yamamoto M, Takahasi J, Minematsu K: Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective multicenter observational study. *Stroke*. 2008; 39:1740-1745.
8. Yin T, Hanada H, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Tomoike H, Miyata T: No association between vitamin K epoxide reductase complex subunit 1-like 1(VKORC1L1) and the variability of warfarin dose requirement in a Japanese patient population. *Thrombosis Res*. 2008;22:179-184.
9. Nagasawa H, Tomii Y, Yokota C, Toyoda K, Matsuoka H, Suzuki R, Minematsu K: Acute morphological change in an extracranial carotid artery dissection on transoral carotid ultrasonography. *Circulation*. 2008;118: 1064-1065.
10. Yin T, Maekawa K, Kamide K, Saito Y, Hanada H, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Horio T, Takiuchi S, Kawano Y, Minematsu K, Naritomi H, Tomoike H, Sawasa J, Miyata T: Genetic variations of CYP2C9 in 724 Japanese individuals and their impact on the antihypertensive effects of losartan. *Hypertens Res*. 2008;31:1549-1557.
11. Itabashi R, Toyoda K, Yasaka M, Kuwashiro T, Nakagaki H, Miyashita F, Okada Y, Naritomi H, Minematsu K: The impact of hyperacute blood pressure lowering on the early clinical outcome following intracerebral hemorrhage. *J Hypertens*. 2008;26:2016-2021.
12. Okazaki S, Moriwaki H, Minematsu K, Naritomi H: Extremely early computed tomography signs in hyperacute ischemic stroke as a predictor of parenchymal hematoma. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:241-246.
13. Kawano H, Matsuoka H, Toyoda K, Suzuki R, Kamide K, Minematsu K: Repeated hypotensive episodes with fluctuating symptoms in a patient with acute pontomedullary infarction. *Hypertens Res*. 2008; 31:1829-1831
14. Sato S, Toyoda K, Kawase K, Kasuya J, Minematsu K: A caudal mesencephalic infarct presenting only with tetra-ataxia and tremor. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25: 187-189.
15. Sato S, Yokota C, Toyoda K, Naganuma M, Minematsu K: Hyperammonemic encephalopathy caused by urinary tract infection with urinary retention. *Eur J Int Med*. 2008; 19: e78-79.
16. Miyata S, Yamamoto H, Kamei M, Nakatani T, Kobayashi J, Tsuji T, Minematsu K, Tomoike H: HIT Clinical studies and the efficacy of argatroban in Japan. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. in press.
17. 古賀政利、上原敏志、長束一行、安井信之、長谷川泰弘、成富博章、岡田靖、峰松一夫：脳卒中地域医療の現状を把握するための全国アンケート調査ー一般診療所の現状ー。脳卒中。 2008； 30:723-734.
18. 古賀政利、上原敏志、長束一行、安井信之、長谷川泰弘、成富博章、岡田靖、石川誠、峰松一夫：脳卒中地域医療の現状を把握するための全国アンケート調査ー回復期リハビリテーション病棟の現状ー。脳卒中。 2008； 30:735-743.
19. 古賀政利、上原敏志、長束一行、安井信之、長谷川泰弘、成富博章、岡田靖、峰松一夫：脳卒中地域医療の現状を把握するための全国アンケート調査ー維持期入院入所施設の現状ー。脳卒中。 2008； 30:710-722.
20. 古賀政利、上原敏志、長束一行、安井信之、長谷川泰弘、成富博章、岡田靖、峰松一夫：脳卒中地域医療の現状を把握するための全国アンケート調査ー通所および訪問施設事業所の現状ー。脳卒中。 2008； 30:697-709.
21. 峰松一夫、上原敏志、古賀政利、岡田 靖、長谷川泰弘：オーストラリアの脳卒中救急医療体制について -メルボルン市 Austin Hospital 訪問 -。脳卒中、印刷中。
22. 峰松一夫、上原敏志、長谷川泰弘、安井信之：ドイツの脳卒中医療システムについて。脳卒中、印刷中。
23. 古賀政利、上原敏志、長束一行、安井信之、長谷川泰弘、岡田 靖、峰松一夫：脳卒中地域医療の現状を把握するための全国アンケート調査ー急性期病院の現状ー。脳卒中、印刷中。
24. 上原敏志、峰松一夫：脳卒中センター。救急・集中治療。 2008； 20:1094-1099.
25. Röther J, Alberts MJ, Touzé E, Mas JL, Hill MD, Michel P, Bhatt DL, Aichner FT, Goto S, Matsumoto M, Ohman EM, Okada Y, Uchiyama S, D'Agostino R, Hirsch AT, Wilson PW, Steg PG; REACH Registry Investigators.: Risk factor profile and management of cerebrovascular patients in the REACH Registry. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(4) :366-374.
26. Hagiwara N, Kitazono T, Kamouchi M, Kuroda J, Ago T, Hata J, Ninomiya T, Ooboshi H, Kumai Y, Yoshimura S, Tamaki K, Fujii K, Nagao T, Okada Y, Toyoda K, Nakane H, Sugimori H, Yamashita Y, Wakugawa Y, Kubo M, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Ibayashi S, Iida M: Polymorphisms in the lymphotoxin alpha gene and the risk of ischemic stroke in the Japanese population. *The Fukuoka Stroke Registry and the Hisayama Study*.:*Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):417-422.
27. Ogata T, Yasaka M, Inoue T, Yasumori K, Ibayashi S, Iida M, Okada Y: The clinical features of adult unilateral Moyamoya disease: Does it

- have the same clinical characteristics as typical Moyamoya disease?: Cerebrovasc Dis. 2008;26(3):244-249.
28. Ogata T, Yasaka M, Wakugawa Y, Inoue T, Ibayashi S, Okada Y: Deep venous thrombosis after acute intracerebral hemorrhage. J Neurol Sci. 2008;272:83-86.
 29. Hagiwara N, Kitazono T, Kamouchi M, Kuroda J, Ago T, Hata J, Ninomiya T, Ooboshi H, Kumai Y, Yoshimura S, Tamaki K, Fujii K, Nagao T, Okada Y, Toyoda K, Nakane H, Sugimori H, Yamashita Y, Wakugawa Y, Kubo M, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Ibayashi S, Iida M : Fukuoka Stroke Registry: Hisayama study: Polymorphism in the sorbin and SH3-domain-containing-1 (SORBS1) gene and the risk of brain infarction in the Japanese population : the Fukuoka Stroke Registry and the Hisayama Study. Eur J Neurol. 2008;15 (5) :481-486.
 30. 小林紀方、安井信之：診断・検査 CT, MRI、脳血管撮影、血液検査 4. 皮質下出血、(棚橋紀夫編)脳卒中診療 こんな時どうする Q&A 中外医学社 2008; pp25-28.
 31. 牧原 典子、岡田 靖：各疾患における脂質異常症のとり扱い：脳血管障害：臨床と研究 2008;85(8)：1119-1123.
 32. 齊藤 正樹、岡田 靖：血管病患者における無症候性頸動脈狭窄とその他の血管イベント発症リスク：SMART 研究：分子脳血管病 2008;7(1):109-112.
 33. 牧原 典子、岡田 靖：内科診療ガイドライン活用法 I. 神経・筋 脳梗塞：内科 2008;102(6)：1050-1056.
 34. 橋本 治、中山 勝、岡田 靖：脳梗塞：臨牀透析 2008;24(7)：855-859.
 35. 上床 武史、岡田 靖：頸動脈狭窄の診断：心臓 2008;40(1)：4-11.
 36. 中村 麻子、緒方 利安、岡田 靖：急性期治療の実態—血栓溶解療法を中心に—：Geriatric Medicine 2008;46(10)：1157-1162.
 37. 中村 麻子、緒方 利安、岡田 靖：心原性脳塞栓症の rt-PA 療法：Heart View 2008;12(4)：457-461.
 38. 緒方 利安、岡田 靖：脳梗塞急性期での超音波診断の効果と意義：新医療 2008;5月号(401)：70-72.
 39. 岡田 靖：rt-PA 治療と Early CT Findings：最新医学 2008;63(79)：1419-1426.
 40. 森 真由美、矢坂 正弘、岡田 靖：奇異性脳塞栓症：救急・集中治療 2008;20(7・8)：1069-1075.
 41. 岡田 靖：内科医からみた脳神経外科医：脳神経外科速報 2008;18(6)：772.
 42. 岡田 靖：高血圧性脳症：総合臨床 2008;57(増刊) 新版処方計画法：552-553.
 43. 岡田 靖：今月の用語 rt-PA：医療 2008;62(9)：494.
 44. 岡田 靖：脳卒中急性期管理と連携パス：医療 2008;62(9)：500-504.
 45. 岡田 靖：一過性脳虚血発作とは：脳梗塞予防のための早期治療の重要性：地域保健 2008;39(10)：25-29.
 46. 岡田 靖：21 世紀の医療連携：脳血管障害の地域医療連携：CLINICIAN 2008;55(573)：1133-1140.
 47. 岡田 靖、江頭 啓介、原 祐一：メディカル座談会：脳血管障害の予防と治療は地域の「医療連携」で支える：財界九州 2008;1011:97-106.
 48. 岡田 靖：脳梗塞の再発予防と医療連携：福岡県医報 2008;1380(平成 20 年 2 月)：43.
 49. 長谷川泰弘：臨床医学教育の現状と課題：内科学(神経内科)、マリアンナ医科大学雑誌 2008;36:153-156.
 50. 長谷川泰弘：特集 Stroke Unit と理学療法 Stroke Unit の効果—欧州におけるエビデンス、理学療法ジャーナル 2008;42(6)：467-472.
 51. 長谷川泰弘：特集：脳血管障害の新しい治療戦略—急性期治療を中心に—日本における Stroke Care Unit の現状、ICC と CCU 2008;32(6)：439-447.
 52. 長谷川泰弘：特集：脳梗塞急性期治療—t-PA 静注療法— t-PA 静注療法と脳卒中ケアユニット、最新医学 2008;63(7)：1454-1460.
 53. 長谷川泰弘：特集：CKD 予防のための血圧コントロールガイド 高血圧と脳血管障害、腎と透析 2008;65(2)：205-209.
 54. 長谷川泰弘：これから広がる生理検査・新たにはじまる生理検査 I 今後の生理検査に望むこと 神経内科：神経内科における脱中央化、検査と技術 2008;36(10)：1171-1172.
 55. 長谷川泰弘：Ⅲ. 脳卒中患者の急性期マネジメント Q26 Stroke unit とクリニカルパス、救急・集中治療 特集 脳卒中 急性期管理 Q&A—チーム医療実践のために— 2008;20(7-8)：958-963.
 56. 長谷川泰弘：【脳卒中の病院前】●脳卒中の現状と rt-PA 静注療法●トリアージとバイパス搬送、プレホスピタルケア生涯教育レクチャー④ 2008、CD-ROM (メディアアート) .

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤所属機関における職名
峰松 一夫	研究企画、立案、事務局（データ回収、統計解析）及び統括	九州大学医学部・昭和52年卒・医学博士・内科学（脳卒中学）	国立循環器病センター（内科脳血管部門）	リハビリテーション部長
長束 一行	大阪北部地域における脳卒中地域医療の検討	川崎医科大学・昭和54年卒・医学博士・内科学（脳卒中学）	国立循環器病センター（内科脳血管部門）	医長
安井 信之	秋田県北医療圏における脳卒中地域医療の検討	関西医科大学大学院・昭和48年卒・医学博士・脳神経外科学	秋田県立脳血管研究センター	所長
岡田 靖	福岡市並びにその周辺地域のける脳卒中地域医療の検討	九州大学医学部・昭和57年卒・医学博士・循環器（脳循環）学	国立病院機構九州医療センター脳血管センター脳血管内科（臨床研究部）	統括診療部長
長谷川泰弘	川崎市における広域脳卒中地域医療の検討	鹿児島大学医学部・昭和55年卒・医学博士・神経内科学（脳卒中学）	聖マリアンナ医科大学 内科学（神経内科）	教授
上原 敏志	研究企画、立案、事務局	神戸大学医学部・平成2年卒・医学博士・神経内科学（脳卒中学）	国立循環器病センター（内科脳血管部門）	医長

研究課題 超急性期脳梗塞患者の救急搬送及び急性期病院受け入れ体制に関する実態調査研究

課題番号 H20-心筋-一般-002

主任研究者 (所属施設・職名) 川崎医科大学 脳卒中医学・教授
(氏 名) 木村 和美

1. 本年度の研究成果

本研究は、わが国における脳卒中に対する市民啓発効果、脳卒中救急搬送システム、救急隊と病院との連携、病院の脳卒中受け入れ体制の実態について全国的調査を実施し、効果的な市民啓発方法および市民から求められる急性期脳卒中診療体制について提言することを目的としている。本研究は a)一般市民への啓発効果に関する調査・研究(担当:宮松・岡村) b)救急隊の脳梗塞疑い患者への対応方法についての調査・研究(担当:宮松・岡村・有賀) c)病院における超急性期脳梗塞疑い患者受け入れ体制に関する調査・研究(担当:木村、鈴木、井上、芝崎、井口)以上3部門から構成されている。各部門における本年度の研究成果を下記に示す。

- a) 一般市民への啓発効果に関する調査・研究(担当:宮松・岡村):一般市民への啓発効果に関する研究(担当:中山、宮松、岡村)では、平成18年7月から開始されたモデル地域(強度介入地区:秋田、軽度介入地区:呉、対照地区:静岡)における啓発活動(新聞広告、ちらし/小冊子の配布、ポスター掲示・市民講座等)を平成20年4月まで継続し、5-6月に啓発活動後の脳卒中に関する知識調査(二次調査)を実施した。調査対象は、啓発活動前知識調査(一次調査)の回答者のうち、二次調査への同意が得られた5,509人とした。調査方法は質問紙調査(郵送法)を用い、質問内容は、脳卒中の危険因子や発症時の症状および対処法についての知識、情報源に加えて、啓発活動として行なった新聞広告、ちらし/小冊子、ポスター、市民公開講座との接点も含めた。介入の有効性を評価するために、一次調査で脳卒中主要5症状を完答できなかった対象者を、介入強度及び新聞広告を見た/見ないにより6群に分類し、「対照地区・新聞広告なし」群を参照とした脳卒中症状5項目の完答オッズ比を、多変量ロジスティック回帰分析により検討した。3,860名(70%)の回答が得られ、一次調査での5症状完答者及びデータ欠損等を除く2,789名中、新たな5症状完答者は561名(20%)であった。介入強度と新聞広告との複合効果を検討した結果、軽度/広告なし(OR:0.78)、強力/広告なし(OR:1.33)、対照/広告あり(1.36)、軽度/広告あり(1.69)、強力/広告あり(2.03)の順に症状完答オッズ比が上昇した。
- b) 救急隊の脳梗塞疑い患者への対応方法についての調査・研究(担当:宮松・岡村・有賀):救急搬送体制の調査グループ(担当:岡村、宮松、有賀)では、平成20年9-11月に全国のすべての消防本部(807本部)を対象に「脳卒中の救急搬送システムおよび病院前脳卒中スケール使用状況等に関する調査」を実施した。調査票は、管轄内人口や救急救命士数、年間搬送件数など本部の基本属性、および脳卒中搬送時のルール、病院前脳卒中スケールの使用状況、脳卒中に関する研修実施状況、組織プラスミノゲンアクティベータ(t-PA)療法による血栓溶解療法実施医療機関の把握、t-PAの普及のために必要と考えられることなどに関する多肢選択式質問項目により構成された。各項目への回答を記述し、現在のわが国における病院前脳卒中スケール使用状況やt-PA実施医療機関の把握状況、救急隊員への研修実施状況などを明らかにした。また、消防本部の管轄内人口別(5万人未満、10万人未満、30万人未満、政令指定都市を含む30万人以上)に区分し、消防本部の規模による脳卒中救急搬送に関する種々の状況の相違を検討した。775本部(96%)から回答が得られた。そのうち、116本部(15%)で「病院前脳卒中スケールの使用」が取り決められおり、使用されているスケールの種類(複数回答可)は、シンシナティ(60%) 倉敷(50%)ロ

サンゼルス (2%) の順に多かった。490 本部 (64%) が「管轄内での t-PA 療法実施医療機関を把握している」と回答していた。平成 19 年度に脳卒中研修会を開催したのは 775 本部中 156 (20%) であり、その約半数が脳卒中病院前救護 (PSLS) コースガイドブックを使用し、96%が研修内容に t-PA に関する項目を、76%がスケールに関する項目を含んでいた。管轄内人口別の検討では、「病院前脳卒中スケールの使用」「管轄内での t-PA 療法実施医療機関の把握」「脳卒中研修会の開催」は管轄内人口による消防本部の規模が大きいほど実施されている割合が高かった。「管轄内での t-PA 療法実施医療機関の把握」に関する質問に対しては、管轄内人口 5 万人未満の消防本部の 15%以上が「管轄内には t-PA 療法実施医療機関がない」と回答した。本年度の研究からは、病院前脳卒中スケール使用状況、t-PA 実施医療機関の把握状況、および救急隊員への研修実施状況に地域差があることが明らかとなった。

- c) 病院における超急性期脳梗塞疑い患者受け入れ体制に関する調査・研究 (担当: 木村、鈴木、井上、芝崎、井口): 平成 20 年度の調査・研究の目的は、①平成 19 年度と本年度を比較し超急性期脳梗塞患者の受け入れ体制の変化があるかを全国病院に対してアンケート調査し、その結果をふまえて②テレビ機能付き携帯電話を用いた遠隔診療 (stroke mobile telemedicine; SMT) の急性期脳卒中患者受け入れ体制改善に対する可能性を検証することである。【①全国病院アンケート調査】全国の急性期脳卒中診療を実施している 1466 病院にアンケートを実施し、950 施設から有効回答を得た。t-PA 療法承認後から平成 20 年 9 月までに t-PA 療法を実施した施設は、950 病院中 513 施設 (54.0%)、一方で平成 19 年 9 月～平成 20 年 9 月までに t-PA 療法を実施した施設は 487 施設 (51.3%) で、この 1 年間に t-PA 療法を実施できる医療機関が減少している事が明らかとなった。また、t-PA 療法を 1 例でも多く実施していくために必要な施策として、①一般市民への啓発(19.7%)に加えて、②脳卒中専門医師数の増員(18.7%)および③院内環境整備(14.3%)など急性期脳卒中患者受け入れ体制の改善を挙げる施設が多かった。SMT による急性期脳卒中診療支援体制の構築はこの現状を打開するための重要な施策の 1 つと考えられる。【②SMT の臨床応用】川崎医科大学を含む 8 施設を対象とした。研究協力施設は、A)救急担当医師と他院の脳卒中専門医師が診療情報を共有する施設 (病院間群; 3 病院)、B)宅直脳卒中専門医師と当直救急担当医師間で診療情報を共有する施設 (病院内群; 5 病院) の 2 群に分類し、2 ヶ月間 (前期) はシステム導入なしで実施し、その後 2 ヶ月間 (後期) は SMT を導入し急性期脳卒中患者の受け入れ体制を整備し、SMT 導入前後で急性期脳卒中患者の受け入れ体制の変化を検証した。A)病院間群では前期に 29 例を、後期 21 例を登録した。後期における SMT の利用件数は 21 例中 13 例(61.9%)であった。前期と後期を比較すると、来院から救急室退室までの時間は、前期 100.0[60.0-139.0]分、後期 80.0[40.0-131.3]分であった ($p=0.386$)。入院時暫定診断と確定診断の一致率は、前半は 52.9%、後半は 60.0%であった($p=1.0$)。救急室退出時に転院する症例は、前半 29 例中 3 例 (10.3%)、後半 21 例中 9 例 (42.9%) であり、SMT の導入により、専門診療が可能な医療施設へ転院する症例が増加した($p=0.017$)。2)病院内群では前期に 407 例を、後期に 120 例を登録した。後期における SMT の利用件数は 120 例中 54 例(45.0%)であった。前期と後期を比較すると、来院から救急室退室までの時間は、前期 85.0 [63.0-120.0] 分、後期 74.0 [53.5-103.5] 分で SMT の導入により救急室内での診療時間が短縮された ($p=0.007$)。入院時暫定診断と確定診断の一致率は、前半は 59.2%、後半は 71.2%で SMT の利用により一致率が上昇する傾向があった($p=0.086$)。救急室退出時に転科する症例は、前半 267 例中 46 例 (17.2%)、後半 59 例中 19 例 (32.2%) であり、SMT の導入でより専門性の高い診療科へ転科する症例が増加した($p=0.012$)。以上より本研究から、t-PA 療法を実施可能な医療施設が昨

年度と比較し減少し急性期脳卒中患者の受け入れ体制の整備が急務であることが明らかとなった。SMTの導入によって、発症早期からより適切な治療が受療可能となり、急性期脳卒中患者の受け入れ体制が整備される可能性が高くなることが示唆された。

2. 前年度までの研究成果

- a) 一般市民への啓発効果に関する研究（担当：中山、宮松、岡村）では、平成18年4-7月に（社）日本脳卒中協会事業として、脳卒中に関する知識調査を秋田市、呉市、静岡市に居住する40歳以上75歳未満の男女、各地域約3,800人、合計約11,313人を住民基本台帳から無作為抽出して実施し、脳卒中の危険因子や発症時の症状・対処法についての知識、情報源についての実態を明らかにした。平成18年8月から啓発活動を開始し、秋田（強力介入地区）ではちらし/小冊子を高頻度で、呉（軽度介入地区）では低頻度で配布し、静岡（対照地区）では配布しなかった。新聞広告は全地域で行った。
- b) 救急搬送体制の調査グループ（担当：岡村、宮松、有賀）では、平成19年に大阪府、秋田県の救急救命士を対象に、「救急救命士の脳卒中搬送およびt-PAに関するアンケート調査」を実施し、病院前脳卒中スケール使用状況、脳卒中症状・t-PA療法に関する理解、t-PA実施施設の把握、研修状況などに関する実態を明らかにした。その結果、病院前脳卒中スケールを用いたスクリーニングやt-PA実施施設の周知が十分に行われていないこと、これらの実施割合は二次医療圏によって大きく異なることが示された。
- c) 病院における超急性期脳梗塞疑い患者受け入れ体制に関する調査・研究グループでは（担当：木村、鈴木、井上、芝崎、井口）平成19年度に全国病院に対するアンケート調査を実施し急性期脳卒中患者の受け入れ体制の現状とその問題点を明らかにした。24時間365日脳卒中診療が可能である施設の特徴について解析すると、これらの施設は急性期脳卒中診療を6名以上で実施し、Hotlineおよび脳卒中専門病棟が整備されており、さらに24時間MRIが実施可能であった。また人口5万人未満の地域では、t-PA療法可能な病院数は66施設(18.1%)、5万人以上の地域は453施設(41.7%)と地域格差が大きかった ($p<0.001$)。急性期脳卒中患者受け入れ体制の地域格差是正のための医療体制構築が急務である。

3. 研究成果の意義及び今後の展開

- a) 研究成果の意義は、わが国における急性期脳卒中診療を取り巻く環境と問題点を a) 市民への啓発 b) 救急搬送体制 c) 病院における受け入れ体制から多面的に評価し、さらにその問題点を明らかにした。本研究の成果によって、国民の福利厚生と医療の向上を目指し、脳卒中診療をとりまく環境を改善することが期待される。各部門別に、研究成果の意義と今後の展開を述べる。一般市民への啓発効果に関する研究（担当：中山、宮松、岡村）により、チラシや小冊子の高頻度配布が、マスメディア（新聞広告）と同程度の効果があること、低頻度配布のみでは十分な知識の向上は得られないが新聞広告などとの複合により知識は向上することが示された。対費用効果の高い市民啓発方法として、地方公共団体の広報を用いた頻繁な情報提供が考えられ、今後、そのためのコンテンツ開発を行う必要がある。
- b) 救急搬送体制の調査グループ（担当：岡村、宮松、有賀）により、病院前脳卒中スケールの使用を取り決めている本部は少ないことが明らかにされた。また、脳卒中救急搬送に関するいずれの項目も管轄内人口規模が小さいほど実施割合が消防本部規模に関する検討も必要であると考えら

れた。また、本研究で明らかになった脳卒中救急搬送に関する消防本部の状況と実際の患者搬送状況との関連を検討し、搬送システムの改善による脳卒中救急搬送の向上の可能性を検討することが必要である。

c)病院における超急性期脳梗塞疑い患者受け入れ体制に関する調査・研究(担当:木村、鈴木、井上、芝崎、井口):本年度の研究成果から、t-PA療法を実施可能な医療施設は昨年度と比較し減少し、急性期脳卒中患者の受け入れ体制の整備が急務であることが明らかとなった。急性期脳卒中患者の受け入れ体制に制約がある医療施設では、携帯電話を利用した遠隔医療支援システム(SMT)を構築することによって、急性期脳卒中を含めた神経救急疾患により適切な診療が発症早期から受療可能となった。今後は急性期脳卒中患者受け入れ体制が未整備な医療機関と脳卒中基幹病院の間にSMTを構築し、超急性期脳梗塞患者に対するt-PA療法が出来る限り多くの病院で実施できる医療システムとして、SMTの有効性を検証する必要がある。

4. 倫理面への配慮

本研究のうち、既に滋賀医科大学および川崎医科大学倫理委員会の承認を受けており、「疫学研究に関する倫理指針」が適用した。研究で用いるすべてのデータはID番号で処理され、匿名化されたのち、磁気媒体として厳重に管理した。中央事務局には住所・氏名などの個人情報は一切収集していない。

5. 発表論文集

研究代表者 木村 和美

1. Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Terasawa Y, Aoki J, Matsumoto N. The presence of a right-to-left shunt is associated with dramatic improvement after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke patients. Stroke in press.
2. Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Iwanaga T, Yamashita S, Aoki J. IV t-PA therapy in acute stroke patients with atrial fibrillation. J Neurol Sci. in press.
3. Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Kobayashi K, Uemura J, Aoki J, Yamashita S, Terasawa Y. Recanalization between 1 and 24 hours after t-PA therapy is a strong predictor of cerebral hemorrhage in acute ischemic stroke patients. J Neurol Sci. in press.
4. Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Terasawa Y, Inoue T, Uemura J, Aoki J. Large ischemic lesions on DWI done prior to IV t-PA thrombolysis predict a poor outcome in acute stroke patients. Stroke. 2008, 39(8):2388-91.
5. Kimura K, Iguchi Y, Yamashita S, Shibasaki K, Kobayashi K, Inoue T. Atrial fibrillation as an independent predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke. J Neurol Sci. 2008, 270 (1-2):48-52.

研究分担者 井口 保之

1. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Aoki J, Terasawa Y, Sakai K, Uemura J, Shibasaki K. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. Am J Cardiol. 2008;102(8):1056-9.
2. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Tachi T, Aihara T, Harada T. Sudden deafness and right-to-left shunts. Cerebrovasc dis. 2008; 26(4): 409-412.
3. Iguchi Y, Kimura K, Aoki J, Kobayashi K, Terasawa Y, Sakai K, Shibasaki K. Prevalence of atrial fibrillation in community-dwelling Japanese aged 40 years or older in Japan: analysis of 41,436

non-employee residents in Kurashiki City. *Circ J*. 2008 Jun;72(6):909-13.

4. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Ueno Y, Shibasaki K, Inoue T. Microembolic signals at 48 hours of stroke onset contribute to new ischemia within a week. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008. 79 (3) 253-9.
5. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Yamashita Y, Shibasaki K, Inoue T. Microembolic signals after 7 days but not within 24 hours of stroke onset should be predictor of stroke recurrence. *J Neurol Sci*. 2008. 263 (1-2) 54-58.

研究分担者 岡村 智教

1. Okamura T, Watanabe M. The relationship between white blood cell count and risk of hypertension in populations with high prevalence of smoking. *Hypertens Res* 2008; 31(7):1279-81.
2. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis*, in press
3. Kokubo Y, Kamide K, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort: the Suita study. *Hypertension* 2008; 52(4):652-9.
4. Kadota A, Okamura T, Hozawa A, Kadowaki T, Murakami Y, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Nakamura Y, Ueshima H; NIPPON DATA80 Research Group. Relationships between family histories of stroke and of hypertension and stroke mortality: NIPPON DATA80, 1980-1999. *Hypertens Res* 2008; 31(8):1525-31.
5. Nakamura Y, Ueshima H, Okuda N, Higashiyama A, Kita Y, Kadowaki T, Okamura T, Murakami Y, Okayama A, Choudhury SR, Rodriguez B, Curb JD, Stamler J; INTERLIPID Research Group. Relation of dietary and other lifestyle traits to difference in serum adiponectin concentration of Japanese in Japan and Hawaii: the INTERLIPID Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2): 424-30.

研究分担者 宮松 直美

1. Hozawa A, Okamura T, Oki I, Murakami Y, Kadowaki T, Nakamura K, Miyamatsu N, Hayakawa T, Kita Y, Nakamura Y, Nakamura Y, Abbott RD, Okayama A, Ueshima H. NIPPON DATA80 Study Group. Relationship between BMI and all-cause mortality in Japan: NIPPON DATA80. *Obesity (Silver Spring)*. 16(7):1714-7, 2008
2. 盛永美保, 岡村智教, 中山博文, 宮松直美. 脳卒中の危険因子の保有とその自己管理状況に関するインターネット調査. *滋賀医科大学看護学ジャーナル*. 6(1):42-45, 2008

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
木村和美	研究全体の総括 急性期病院調査	熊本大学医学部・昭和61年卒・平成9年・博士(医学)・脳卒中学	川崎医科大学 脳卒中医学 脳卒中学	教授
宮松直美	救急隊調査及び分析、 市民啓発手法の開発	大阪大学大学院医学系研究科・平成6年修了・平成17年・博士(保健学)・臨床看護学	滋賀医科大学医学部 臨床看護学講座・成人看護学	教授
岡村智教	救急隊調査及び分析、 市民啓発手法の評価、 統計解析	筑波大学医学専門学群・昭和63年卒・平成8年・博士(医学)・疫学・公衆衛生学	国立循環器病センター 予防検診部	部長
有賀 徹	救急隊調査及び分析	東京大学医学部・昭和51年卒・平成5年・博士(医学)・救急医学・脳神経外科学	昭和大学 救急医学講座 ・救急医学	教授
鈴木幸一郎	急性期病院調査 事務担当	和歌山県立医科大学 昭和49年卒・昭和62年・博士(医学)・救急医学	川崎医科大学 救急医学 救急医学	教授
芝崎謙作	急性期病院調査 事務担当	川崎医科大学医学部・平成10年卒・博士(医学)・脳卒中学	川崎医科大学 脳卒中医学 脳卒中学	講師
井口保之	急性期病院調査 事務担当	東京慈恵会大学医学部・平成5年卒・平成11年・博士(医学)・脳卒中学	川崎医科大学 脳卒中医学 脳卒中学	准教授

研究課題 急性心筋梗塞症と脳卒中に対する超急性期診療体制の構築に関する研究
課題番号 H19-心筋-一般-003

主任研究者 国立循環器病センター 心臓血管内科緊急部長
野々木 宏

1. 本年度の研究成果：

本研究の目的は、地域医療圏における急性心筋梗塞症と脳卒中発症時に高度医療を時間の遅延なく効果的に提供できる救急医療システムの構築である。そのため予後改善に必要な発症から治療までの許容時間や高度医療施設の適性配置数、GIS利用による搬送距離と時間解析から必要なシステムの条件を検討する。また、モバイルテレメディシンを導入し、救急システムと3次救急医療施設間での共有システムにより、適切な搬送システムやオンラインメディカルコントロールシステムを構築しシステムの検証を行う。その結果、根拠に基づく医療として日本人の特性に応じた救命率向上対策としての診療体制の確立を目指すものである。

本年度の計画と成果：

研究計画と実施状況：(1)発症から基幹病院までの時間の遅れを改善するため、一般市民、罹患者、医療従事者へのアンケート調査を行い、問題点を抽出する。初年度からの2年間で、一般市民(n=1200)と一般内科医(n=1002)への大規模抽出によるアンケート調査を行い、発症時の救急車要請を行うとする回答は低率(11%)で、又医師からの救急車要請の指導も低率であった。啓発活動は市民のみならず医療従事者にも必要であることが明確となった。(2)モバイル・テレメディシン・システムを循環器救急医療の現場に導入し、救急車と受入れ病院を結ぶモデル地域を構築するため、吹田市において5台の救急車両に搭載し、国立循環器病センターとの12誘導心電図・バイタルサイン・動画電送を循環器救急症例に適用し、搬入までに確定診断を可能とし治療開始までの時間を短縮する試みを開始した。(3)心原性心停止患者の生存率向上を目的とした簡易CPRやAED使用法の普及と救急システムの確立により、その効果を検証するためウツタイン様式による大規模臨床研究を続行中である。過去7年間のデータ解析を開始し、蘇生後治療の有効性を検証するための基礎データとした。(4)急性心筋梗塞症の重症例(蘇生後)に対する低体温療法多施設登録システムとプロトコール作成し登録を開始した。成果を2008年米国心臓協会(AHA)学会で報告した(下記)。

1. Hiroshi Nonogi, Hiroyuki Yokoyama, Yoritaka Otsuka, Yoichiro Kasahara, Yu Kataoka, Mitsuru Abe, Nobuaki Kokubu, Kazuhiro Sase: Usefulness of Mobile Telemedicine System in real-time transmission of out-of-hospital 12-lead ECG

2. Satoshi Yasuda, Hirotaka Sawano, Hiroshi Hazui, Isao Ukai, Hiroyuki Yokoyama, Junko Ohashi, Kazuhiro Sase, Akiko Kada and Hiroshi Nonogi, J-PULSE Investigators: High Rates of Survival to Hospital Admission in Patients with Shock-Resistant Out-of-Hospital Ventricular Fibrillation Treated with Nifekalant Hydrochloride: Report from J-PULSE Registry

2. 前年までの研究成果：

(1)急性心筋梗塞と脳卒中登録データから、発症時間から時間推移、特に入院までの時間や高度治療(特に再灌流療法)までの時間解析を行い予後と関連性を検証する。初年度に両疾患において発症から入院までの時間遅延により予後が悪化することを実証した。(2)発症から基幹病院までの時間の遅れを改善するため、一般市民(n=1200)と一般内科医(n=1002)への大規模抽出によるアンケート調査を企画し実施した。解析は次年度に実施した。(3)モバイル・テレメディシン・システムの導入に際しての実証実験データを検証した。(4)急性心筋梗塞症の難治性心室細動へのニフェカラン登録データの解析を行い、

心拍再開率が有意に高値であること示した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究の目的は、地域医療圏における急性心筋梗塞症と脳卒中発症時に高度医療を時間の遅延なく効果的に提供できる救急医療システムの構築である。そのため予後改善に必要な発症から治療までの許容時間や高度医療施設の適性配置数、GIS 利用による搬送距離と時間解析から必要なシステムの条件を検討する。また、モバイルテレメディシンを導入し、救急システムと3次救急医療施設間での共有システムにより、適切な搬送システムやオンラインメディカルコントロールシステムを構築しシステムの検証を行う。この成果に基づき、本研究により、急性心筋梗塞症や脳卒中に対する根拠に基づく医療の普及・定着を図るとともに、後ろ向き調査と前向き大規模臨床研究を組み合わせることにより、地域で必要とされる医療資源やシステムに対して質の高いエビデンスを提供することが期待される。その結果、我が国において必要とされる地域循環器救急医療のシステム構築に当たり、効果的かつ効率的な循環器救命・治療対策の確立と国際的な標準化に資することが期待される。

4. 倫理面への配慮

本研究は、厚生労働省の臨床研究の倫理指針および疫学研究の倫理指針に則って施行される。初期段階では観察研究として実施されることから疫学研究の倫理指針、個人情報保護法等に従い、あらかじめ研究実施計画書を作成した上で、倫理審査委員会の承認を得て実施する。個人識別情報は匿名化し、情報管理担当者が責任を持って管理し個人情報の保護を徹底する。心身への負担・侵襲・危険性は最大限軽減ないし回避する。

5. 発表論文集

1. Otsuka Y, Noguchi T, Goto Y, Nonogi H, Yamada N: Hyperintensity on T2-weighted magnetic resonance imaging in Takotsubo cardiomyopathy. *Cardiology*, 130:113-116, 2008.
2. Nishiyama C, Iwami T, Kawamura T, Ando M, Yonemoto N, Hiraide A, Nonogi H: Effectiveness of simplified chest compression-only CPR training for the general public: A randomized controlled trial. *Resuscitation*, 79:90-96, 2008.
3. Murai M, Hazui H, Sugie H, Hoshiga M, Negoro N, Muraoka H, Miyamoto H, Kobata H, Fukumoto H, Ishihara T, Morita H, Hanafusa T: Asymptomatic acute ischemic stroke after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome might be caused mainly by manipulating catheters or devices in the ascending aorta, regardless of the approach to the coronary artery. *Circ J* 2008. 72: 51-55.
4. Kajino K, Iwami T, Daya M, Nishiuchi T, Hayashi Y, Ikeuchi H, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H: Subsequent ventricular fibrillation and survival in out-of-hospital cardiac arrests presenting with PEA or asystole. *Resuscitation*. 2008, 79: 34-40.
5. Nishiuchi T, Hayashino Y, Fukuhara S, Iwami T, Hayashi Y, Hiraide A, Ikeuchi H, Yukioka H, Matsuoka T: Survival rate and factors associated with 1-month survival of witnessed out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin with ventricular fibrillation and pulseless ventricular tachycardia: the Utstein Osaka project. *Resuscitation*. 2008, 78: 307-13.
6. Sato S, Toyoda K, Uehara T, Toratani N, Yokota C, Moriwaki H, Naritomi H, Minematsu K: Baseline NIH Stroke Scale score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. *Neurology* 2008;70-2371-2377
7. Ohara T, Toyoda K, Otsubo R, Nagatsuka K, Kubota Y, Yasaka M, Naritomi H, Minematsu K: Eccentric stenosis of the carotid artery is associated with ipsilateral cerebrovascular events. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:1200-1203

8. Toyoda K, Yasaka M, IwadeK, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, Uchiyama S, Gotoh J, Nagao T, Yamamoto M, Takahashi J, Minematsu K, The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group: Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective multicenter observational study. Stroke 2008;39:1740-1745
9. Itabashi R, Toyoda K, Yasaka M, Kuwashiro T, Nakagaki H, Miyashita F, Okada Y, Naritomi H, Minematsu K: The impact of hyperacute blood pressure lowering on the early clinical outcome following intracerebral hemorrhage. J Hypertens 2008;26:2016-2021
10. Sato S, Uehara T, Toyoda K, Yasui N, Hata T, Ueda T, Okada Y, Toyota A, Hasegawa Y, Naritomi H, Minematsu K: the Stroke Unit Multicenter Observational (SUMO) Study Group: Impact of the Approval of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy on the Processes of Acute Stroke Management in Japan: The Stroke Unit Multicenter Observational (SUMO) Study. Stroke 2008, Epub ahead of print
10. Yoshimura S, Koga M, Toyoda K, Mukai T, Hyun BH, Naganuma M, Nagatsuka K, Minematsu K : Frontal bone window improves ability of transcranial color-coded sonography to visualize the anterior cerebral artery of Asian patients with stroke. Am J Neuroradiol, in press
11. Toyoda K, Yasaka M, IwadeK, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, Uchiyama S, Gotoh J, Nagao T, Yamamoto M, Takahashi J, Minematsu K. The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective multicenter observational study. Stroke, 2008 ;39:1740

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
野々木宏	研究統括	京都大学大学院医学研究科、昭和59年卒、医学博士、循環器内科学	国立循環器病センター 緊急部 心臓血管内科	部長
山本 保博	高度救急医療の提供体制に関する研究	日本医科大学 昭和43年卒、医学博士 救急医学、災害医学	日本医科大学救急医学 高度救命救急センター 救急医学、災害医学	名誉教授
澤野 宏隆	急性心筋梗塞搬送システムに関する研究	滋賀医科大学大学院医学系研究科 平成14年終了 医学博士 救急医学	大阪府立千里救命救急センター 循環器救急	救急副部長
筈井 寛	急性心筋梗塞搬送システムに関する研究	大阪医科大学、平成5年卒、医学博士、循環器科	大阪府三島救命救急センター 診療第1部	副部長
豊田 一則	脳卒中救急医療への応用	九州大学医学部、昭和62年、医学博士、脳血管内科学	国立循環器病センター 一脳血管内科	医長
川村 孝	循環器救急における予後指標に関する研究	名古屋大学、昭和55年卒、循環器内科学	京都大学 大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 予防医療学	教授
菊地 研	エビデンスに基づいた心肺	岩手医科大学、平成4年卒、医学博	獨協医科大学 内科学(心・肺血管)、循環器	講師

	蘇生法の普及、啓発について	士、救急医学	内科学	
長尾 建	高度救急医療システムに関する研究	日本大学医学部、昭和49年卒	駿河台日本大学 救急医学	教授
佐瀬 一洋	循環器高度医療施設の効率的な配置に関する研究	京都大学大学院医学研究科、平成5年、医学博士、循環器内科学	順天堂大学大学院医学研究科 臨床薬理学	教授
石見 拓	循環器救急疾患に関する市民への普及啓発に関する研究	大阪大学大学院医学系研究科、平成17年卒、医学博士、生体統合医学	京都大学 大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 予防医療学	助教
安田 聡	心臓突然死に対する対策に関する研究	東北大学、昭和62年卒、医学博士、循環器内科学	東北大学大学院医学系研究科循環器先端医療開発学	准教授
横山 広行	循環器救急システムに関する研究	日本医科大学、昭和62年卒、医学博士、循環器科	国立循環器病センター 緊急部	医長
嘉田 晃子	統計解析プロトコール立案	京都大学大学院医学研究科・平成14年卒・修士 社会健康医学	国立循環器病センター 研究所病因部 医療統計学	室員
安賀 裕二	急性心筋梗塞症の超急性期診療体制に関する研究	愛媛大学医学部、平成5年、循環器内科学	住友病院 循環器内科	医員

平成21年2月9日(月)

(10:24~11:03)

座長
小林 國男／帝京平成大学現代ライフ学部 教授

研究課題 心肺停止患者に対する心肺補助装置等を用いた
高度救命処置の効果と費用に関する多施設共同研究

課題番号 H19—心筋—一般—001

主任研究者 (所属施設・職名) 帝京大学医学部・教授
(氏名) 坂本哲也

1. 本年度の研究成果

平成20年度は前年度の結果から、多施設共同前向き比較対照観察研究の適格規準、除外規準、施設基準等を含む研究デザインを決定し、倫理指針を策定した上でPCPS群、非PCPS群の施設における症例登録を開始した。同時に、臨床工学技士を中心にPCPSを安全に試行するためのマニュアルを作成した。また、全国の救急医療施設に対する実態調査のまとめを行った。さらに前年度に引き続き、PCPSについての和文報告を含めたメタアナリシスを実施した。

1) 研究デザインの決定と多施設共同前向き比較対照観察研究計画書の作成

多施設共同前向き比較対照観察研究の適格規準、除外規準、施設基準等を含む研究デザインを決定し、倫理指針を策定した。次に研究計画書を作成し、主任研究者施設の治験審査委員会(IRB: Institutional Review Board)の承認を受け、10月より主任研究者施設において症例登録を開始した。併せてPCPS群、非PCPS群のそれぞれの研究参加施設においてもIRB申請が適宜開始され、承認を得次第、症例登録が開始されている。

a) 研究参加表明施設のIRB申請状況

2008/12/1現在で研究参加表明施設は56施設で、うち31施設がPCPS群、22施設が非PCPS群、検討中が3施設である。このうちIRB承認は7施設、申請中5施設、申請準備中が44施設である。症例登録は3施設で開始されている。また参加検討中の施設は21施設である。

b) 研究計画書の骨子

① 適格規準

- (1) 確認できた初回心電図が心室細動または無脈性心室頻拍
- (2) 病院到着時心停止(病院到着までの間の自己心拍再開の有無は問わない)
- (3) 119番通報あるいは心停止から病院(本研究参加施設)到着まで45分以内
- (4) 病院到着後(医師が患者に接触後)15分間心停止が持続している(1分以上の自己心拍再開がない)
- (5) 目撃者の有無は問わない
- (6) バイスタンダーによる心肺蘇生の有無は問わない

② 除外規準

- (1) 年齢20歳未満または75歳以上
- (2) 発症前の日常生活動作が不良
- (3) 原疾患が非心原性(外因性、一次性頭蓋内疾患、導入前に診断ができていない急性大動脈解離、

末期癌など)

(4) 深部体温 30°C未満

(5) 代諾者の同意が得られない

③ 研究デザイン

前向き比較対照観察研究。各医療機関は、通常、行っている診療に基づいて、下記の二つの治療プロトコルのどちらかを選択する。最終的には、研究実施責任組織において、各施設の適格性を判断し、PCPS 群または非 PCPS 群どちらかの治療プロトコルに従うかを決定する。エンドポイントは研究対象となる患者の1ヵ月後のグラスゴー・ピッツバーグ脳機能全身機能カテゴリーにおける機能良好および中等度障害の合計数の割合に差があるか否かとし、非 PCPS 群施設（適格規準症例に対して PCPS を適用しないで従来の二次救命処置のみを実施する方針を原則とする施設）と PCPS 群施設（適格規準症例に対して原則として PCPS を用いる施設）で比較することとした。副次的評価項目として、(1)退院時の favorable outcome の割合、(2)退院6ヵ月後の favorable outcome の割合、(3)退院までに要した費用、(4)退院後に要すると推定される費用、(5)各種リスクファクターの保有（心室細動の有無、目撃者による心肺蘇生の有無等）を選択した。

④ 研究参加の施設要件

PCPS 群の施設の要件は CPAOA 症例のうち、適格規準および除外規準に沿った全ての症例に対して両群共通の治療プロトコルおよび PCPS 群における治療プロトコルを適用する施設とし、非 PCPS 群の施設の要件は同様の症例に両群共通の治療プロトコルおよび非 PCPS 群における治療プロトコルを適用する施設とした。

⑤ 治療プロトコルの策定

両群共通の治療プロトコルとして、気道・呼吸管理、循環管理、抗痙攣薬・鎮静薬・筋弛緩薬の使用、血糖管理、感染・敗血症対策の各々の項目について、標準的な基本方針を中心にして作成した。ただし循環管理については、急性冠症候群（ACS：acute coronary syndrome）を疑う場合には緊急冠動脈造影（emergency CAG：coronary angiography）を実施し、適応があれば緊急経皮的冠動脈インターベンション（以下 PCI：percutaneous coronary intervention）を実施することとした。

PCPS 群における治療プロトコルでは、病院内で PCPS を導入することを原則とし、送・脱血カニューレ挿入部位は原則、大腿動・静脈としたが、使用機種、挿入方法、人工肺の交換頻度、PCPS 離脱の規準などは各施設の方法に準拠することにした。PCPS 中断の規準は(1)高度の循環不全：大量輸液・輸血や心血管作動薬を用いても PCPS の流量を維持できない場合、(2)中枢神経障害：各施設の規準に準拠する、(3)制御できない出血：カニューレ挿入部位からの出血、消化管出血などとした。また大動脈内バルーンポンピング（IABP：intra aortic balloon pumping）は原則として全例実施することとした。また低体温管理の実施もプロトコルに組み入れた。

非 PCPS 群における治療プロトコルは〔改訂3版〕救急蘇生法の指針 2005<医療従事者用>に準拠した標準的 ALS（advanced life support）とし、自己心拍再開が得られ循環動態が安定していれば速やかに低体温管理を実施することとした。低体温管理開始後に循環動態が安定しない場合には、深部体温を

37℃以上にならないように管理することとした。

⑥ インフォームドコンセント

本研究は観察研究なので疫学研究に関する倫理指針における観察研究の記載に従い、ポスター等により研究実施の情報公開とデータ利用を拒否する機会を提供することを原則とする。ただし、PCPS 使用群については、本研究の主たる研究対象であることを鑑みて、個別に説明を行い、データ提供の同意文書を得ることとする。データ提供の同意文書は、PCPS による治療が開始された後、患者登録を行う時点で取得する。また一般に心肺停止治療中という状況の厳しい時間的制約の中では、患者の利益を最大限に考慮した上で PCPS の導入後に家族への説明が行われているのが実態なので、本研究では PCPS の使用に関する文章による事前の同意は必要としないこととした。

⑧ 有害事象

「PCPS 自体によって生じる、出血、血栓・塞栓、虚血、感染等」を本研究における有害事象と定義し、有害事象が発生した場合には、各施設の研究責任医師または研究担当医師は、必要に応じて直ちにプロトコルに沿った治療を中止し、当該医療施設で状況に応じた最適の医療行為を行うことで対処することとした。

c) PCPS マニュアル策定中

臨床工学技士部会において、安全に PCPS を管理するためのマニュアルを作成した。

2) 全国救急医療施設実態調査のまとめ

2007 年度の院外心肺停止に対する PCPS 使用概況に関するアンケートを昨年度末に全国救命救急センター、大学病院救急部（計 257 施設）に依頼し、本年度に集計した。回答率は 60.7% (156/257) (12 月 1 日現在) であった。院外心肺停止の平均年間症例数は、151.2 例（年間総数のわかる 118 施設）。院外心肺停止症例に対する PCPS の導入基準を策定している施設は 29.5% (46/156)。PCPS 施行年間 0 例の施設は 48.7% (76/156)。PCPS 使用頻度は 1.9% (年間総数のわかる 118 施設の集計 CPA 数 17,844 例中、341 例に PCPS 施行) で、全施設の年間平均使用症例数は 2.4 回、PCPS 施行年間 1 例以上の 80 施設で 4.8 回であった。PCPS 使用症例のうちの Favorable outcome の割合は、22.3% (PCPS 施行年間 1 例以上の 80 施設集計 382 例中 85 例) であった。

3) メタアナライシスの追加

a) 英文報告集積

英文報告（ヒト研究、低体温に続発した心肺停止は除く、また Case series と Case report は除く）を 2007. 8. 1-2008. 12. 31 の期間で検討し、キーワード・アブストラクト・タイトルのいずれかに、“Cardiac arrest” と “Cardiopulmonary bypass” が含まれている 7 論文を収集した。さらに “2003. 1. 1-2008. 12. 31 の期間で、キーワード・アブストラクト・タイトルとして、“Cardiac arrest” と “extracorporeal” に含む論文を検索し、エキスパートレビューを経て 65 論文を選択した。併せて 72 論文を昨年度に報告したエビデンステーブルに加え、新たなエビデンステーブルを作成中である。

b) 和文報告

2007年8月1日より2008年12月31日までの和文報告について、本邦の医学中央雑誌 WEB により検索可能な論文および学会抄録を、シソーラス検索条件として(人工心肺/TH or PCPS/AL) and {(心肺停止/TH or 心肺停止/AL) or (蘇生/TH or 蘇生/AL)}を用いて渉猟した(ヒト研究、低体温に続発した心肺停止も含む)。その結果、16 報告が得られ、昨年度報告した解析に加えて検討中である

c) エビデンステーブル

対象は英文および和文のうち PCPS 症例と non-PCPS 症例の比較による有効性の検討しているものとし、2005 年ガイドライン以降に改訂されたエビデンスレベルを用いて対象患者、デザイン、手法、結果、の有無から作成中である。

2. 前年度までの研究成果

平成19年度は和文報告を含めた既報告のメタアナリシスを行い、心肺停止症例に対する現行の PCPS 適応基準を調査し、さらに後ろ向き診療録調査として分担研究者施設における心肺停止症例に対する PCPS 施行症例数、施行症例の年齢、性別、転帰、心肺停止の原因等を調査し、次にこれらの結果に基づいて院外心肺停止症例に対する PCPS 適応基準案を策定し、本年度の前向き多施設共同研究の試験対象の選択規準と研究計画の素案を作成した。さらに全国の救急医療施設に対する実態調査を行った。

和文報告の集積による症例数は951例であった。そのうち予後が極めて良好である「1例報告」を除き予後の明らかな52報(792例)における、症例数による重み付けを行った場合の生存退院率の平均値は、 $26.9 \pm 1.5\%$ (95%信頼区間: 24.0% - 29.8%) で、実数計算(生存退院者数の総和(213例) ÷ 症例総数(792例) × 100)による生存退院率は、 $26.9\% \pm 2.0\%$ (23.0% - 30.8%) であった。偶発性低体温症例を除く43報告(502例)の症例数による重み付けを行った場合の生存退院率の平均値は、 $26.9 \pm 1.8\%$ (23.4% - 30.4%) で、実数計算(生存退院者数の総和(135例) ÷ 症例総数(502例) × 100)による生存退院率は $26.9\% \pm 2.0\%$ (: 23.0% - 30.8%) であった。また Funnel Plot 法により複数例報告における症例数と生存退院率の関係を図に表し、データの点在が生存退院率30%前後を中心とした逆漏斗型を呈したので、これらの報告の publication bias の影響は低いと考えた。策定した PCPS 適応基準案を、本研究協力5施設における2006年1年間の院外心肺停止1220例にあてはめて検証したところ、実際の PCPS 使用例は50例(4%)であり、50例中20例が前向き研究の試験対象の選択規準に合致した。この20例の生存退院率は30%、favorable outcome (GR+MD) の割合は15%であった。これらの結果に基づき、来年度の前向き多施設共同研究のデザイン案を、Level 3 の prospective, controlled, non-randomized, cohort study とした。対照群(試験対象の選択規準に対して PCPS を適用しないで従来の ACLS を実施する症例)として PCPS 実施施設と同等の蘇生環境を有する PCPS 非実施施設を設定して比較する。目標症例数は PCPS 群100例, control 群200例であり、仮説はそれぞれの社会復帰率を10%と1%とした。また、2007年度院外心肺停止に対する PCPS 使用概況に関するアンケートを全国の救急医療施設に対して実施した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

PCPSによる心肺蘇生法の有用性に関して世界的合意を検討するだけの十分な報告がなく、本邦でも多施設による集積研究がない。本研究の多施設検討により、心肺停止患者に対するPCPSを用いた高度救命処置の効果と費用についての結果から人工心肺装置等による心肺蘇生法の有用性を明らかにできれば、その意義は極めて大きい。結果は、本邦で適用されるのみでなく、国際蘇生連絡委員会(International Liaison Committee on Resuscitation: ILCOR)に報告し、次回の国際ガイドライン改定における世界的合意のための根拠として寄与する。

次年度(平成21年度)は具体的には以下を計画している。

- 1) 多施設共同前向き比較対照観察研究:平成21年度は、平成21年4月～平成22年3月において多施設共同前向き比較対照観察研究の症例登録を継続してデータを解析する。平成20年度からの累積目標症例数はPCPS群120例、非PCPS群240例である。
- 2) 文献調査:平成21年度は新たに発表されたわが国および海外の文献を網羅して集め、救急蘇生法におけるPCPSの役割についてのメタアナリシスを行う。
- 3) 環境整備:必要時に迅速かつ安全にPCPSを開始できるようにするために、医師、臨床工学技士、看護師等の環境整備について検討する。
- 4) 高次脳機能:蘇生後脳症の中でも特に神経学的予後の判定について、高次脳機能の観点から専門家の検討により評価方法を確立する。
- 5) 冠動脈インターベンション:多施設共同前向き比較対照観察研究から冠動脈インターベンションの有無に関するサブグループ解析を行い、その併用効果について検討する。
- 6) 低体温療法:多施設共同前向き比較対照観察研究において同時に施行する低体温療法について、PCPS群と非PCPS群における冷却方法や冷却効果を検証する。
- 7) 救急医療体制:地域においてPCPSを必要とする患者が施行可能な施設に搬送できるような救急医療体制の整備について疫学的検討を加える。
- 8) 国際蘇生連絡委員会(ILCOR)との連携:アメリカ心臓協会学術集会および蘇生科学シンポジウムにおいて研究成果を発表し、欧米の研究者に情報を広く提供するとともに、内容について意見交換を行う。国際蘇生連絡委員会(ILCOR)で国際コンセンサス策定に携わる専門家をわが国に招聘し、わが国と世界における心肺停止患者に対する心肺補助装置等を用いた高度救命処置研究の進捗状況について意見を交換する。

4. 倫理面への配慮

症例登録に当たり、個人情報保護には最大限の配慮を行う。PCPSの適応決定に当たっては、患者家族の意志を最大限尊重し、保険診療の範疇で行う。

5. 発表論文・学会報告

- Sakamoto T, et.al. Out-of-hospital Cardiac Arrests With Extracorporeal Cardiopulmonary

Resuscitation In Japan: Systematic Literature Review. Resuscitation Science Symposium 2008, American Heart Association, 2008.11.8, New Orleans, LA, USA

- Morimura N, et. al.: An In-depth Review Of Case-series Of Out-of-hospital Cardiac Arrest With Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation In Japan. Resuscitation Science Symposium 2008, American Heart Association, 2008.11.8, New Orleans, LA, USA
- Tahara Y, et al. Clinical characteristics of patients with neurologic recovery after out-of-hospital cardiac arrest who received percutaneous cardiopulmonary support. Scientific meeting American Heart Association, 2008.11.8, New Orleans, LA, USA
- 渥美生弘他。院外心肺停止に対する PCPS の導入-本邦における現状、SAVE-J アンケート結果から- 第 36 回 日本集中治療医学会学術集会 2009 年 2 月 (発表予定)

6. 研究組織

①研究者名	②分 担 す る 研 究 項 目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	⑤所 属 機 関 に お け る 職 名
坂本 哲也	研究の計画・総括 全般的評価	東京大学・昭和 58 年 医学博士・救急医学	帝京大学医学部 蘇生学・救急医学	教 授
浅井 康文	心肺停止に対する 効果の地域におけ る疫学的検討	札幌医科大学・昭和 47 年 医学博士・救急集中治療	札幌医科大学 集中治療・救急医学	教 授
長尾 健	冠動脈インターベ ンション等との併 用効果の検討	日本大学・昭和 49 年 医学博士・循環器救急	駿河台日本大学病院 循環器内科・救急医学	部 長
田原 良雄	心肺補助装置等を 用いた救命処置適 応基準の検討	山口大学・平成 5 年 医学博士・心臓血管外科	横浜市立大学 循環器内科・救急医学	助 手
渥美 生弘	心肺補助装置等を 用いた救命処置の 費用の検討	日本医大大学院平成 19 年 医学博士・救急医学	日本医科大学 救急医学	助 教
森村 尚登	心肺補助装置等を 用いた救命処置登 録の検討	横浜市立大学・昭和 61 年 医学博士・救急医学	帝京大学医学部 救急医学	准教授

研究課題 : 自動体外式除細動器 (AED) を用いた心疾患の救命率向上のための体制の構築に関する研究
課題番号 : H18-心筋-一般-001
代表研究者 : 兵庫医科大学医学部教授 丸川 征四郎

1. 本年度の研究成果

1) AED 教育の効果的な普及法にかかわる研究 (長谷敦子、丸川征四郎)

制作 DVD と市販簡易型蘇生人形等を使った 45 分授業プログラムを作成し、小学校 6 年生 102 人に授業を行い、1 ヶ月後にも高い教育効果の持続が確認できた。DVD の英語版を制作した。医系大学生は学校教育へのサポートに意欲的である調査結果を得た。

政策提言 (案): 作成した教材と教育法を用いた小中高校生への心肺蘇生教育の導入、医系大学生の社会活動としての授業サポートを含めた教育カリキュラムの実践が望まれる。

1-b) 学校内における簡易型蘇生人形を用いた心肺蘇生法教育の効果 (田中秀治)

BLS 教育は、小中学校 881 校で現状調査から、約 50% で実施せず、13% で座学のみであった。心肺蘇生学習で生じる誤手技の種類、発生頻度を明らかにした。次年度に開発した 90 分学校用 BLS 教育・指導要領で小中学校生 1254 名に授業を行い 90% が正しく習得し、担当教員等 120 名で本指導法の有用性を確認した。

政策提言 (案): 本研究で開発した 45 分、90 分授業法の導入を促進し、医学生や医療関係者のサポート体制を活用する体制の構築が望まれる。

2) AED を含む心肺蘇生講習の効率化にかかわる研究 (坂本哲也)

栃木県内の八つの小学校で生徒を対象に DVD 教材と個人専用人形を用いた AED・心肺蘇生講習 (新講習) の有効性を検証している。専門的な指導者と小学校教諭の指導とでは教育効果に差がない、小学生家族への普及効果を把握しつつある。市民 140 名を対象に、45 分 (従来は 180 分) 間の胸骨圧迫のみの心肺蘇生 (新 CPR) ・AED 講習の効果を検証し、普及の容易さを把握しつつある。

政策提言 (案): 心肺蘇生の迅速な普及を図るために、小学校には新講習を導入すること、市民には新 CPR 講習を導入することが望ましい。

3) 小児心肺停止例への AED 普及にかかわる研究 (清水直樹)

構築した日本版 WEB 入力システムで全国多施設から小児症例を収集・解析中である (73 例以上)。胸骨圧迫の適正な強さ (深さ) を小児 66 例の CT 画像から計測し、ガイドラインの 1/2 が不適切なことを明らかにした。乳児胸骨圧迫計測モデルを作成し胸骨圧迫の実際の深さを検証した。学校心臓検診で判明した QT 延長症候群 (LQTS) への AED ホームユース (HU) の実態を小児循環器学会評議員 (288 名) で調査した (10 施設 15 名に導入)。二次アンケートの集計中である。救急救命士に対する遠隔教育システムの開発中である。

政策提言 (案): (1) 1 歳未満乳児にも使用できる AED の開発、(2) AED-HU の普及、指導体制の整備、(3) 小児心肺蘇生・AED 普及手段として遠隔教育システムの整備が望まれる。

4) AED 使用情報の活用・管理にかかわる研究 (浅利靖)

取出しソフトとマニュアル等のセットを、参加希望のあった全国 20 施設に配布し市民 AED 内部データ収集を開始した。現在進行中である。また、症例集積の目的で AED 製造・販売評者等に把握している内部データの提供を依頼しているが、個人情報保護の壁が高い。

政策提言 (案): AED 内部データを救急搬入医療機関で傷病者治療に役立てるためには、AED 搬送と解析を確実に実施するための強力な行政指導が望まれる。

5) AED を用いた心肺蘇生法教育効果の向上にかかわる研究 (畑中哲生)

AED 設置が望ましい施設を特定する目的で AED 適応心停止発生率を施設種類別に理論値として求めた。「AED 設置者による AED 管理のあり方」を作成し PMDA にも提案した。

政策提言 (案): AED 設置に関わる標識、保守管理については、一定の基準を設け、これを遵守するよう行政的に指導することが望まれる。

6) TV を活用した市民への AED 普及法にかかわる研究 (久保山一敏)

市民の長期的な関心を維持する目的で 20 年 9 月から 6 ヶ月間、放映時間を変えながら約 1

分間のスポット放映を週2回放映、評価が進行中である。次年度調査用紙解析で約20%がNHKキャンペーンを視聴したが、AED学習の契機にはなっていない。兵庫県下調査で3か月区切り集計の市民AED実施数は、放映前の12例から後に25例に急上昇し、以後も2期連続して19例であった。

政策提言(案)：TV放送キャンペーンはAED認識に有効なので、AED学習促進に市民が視聴しやすい時間帯に、スポット放映でも、長期間継続することが望まれる。

7)AEDを用いた心肺蘇生法教育効果の向上にかかわる研究(太田祥一)

作成した動画教材によって「早く正しい心肺蘇生法・AED」が重要であることが伝えられるよう、入念な修正を繰り返し完成とした。7部構成で合計約15分に収めた。

この動画教材の実用性検証、講習への活用法を開拓するため、実際の心肺蘇生法講習で使用し、講習指導者で調査する。調査目標数は1,500人である。

政策提言(案)：市民が自由に心肺蘇生・AEDを学習できる環境を、この動画教材等を用いたe-learning等を用いて整備することが望まれる。一定頻度者は、指導的役割があり専門的知識の理解を深めるために講習受講の義務化が望まれる。

8)AEDの普及実態の把握、適正配置にかかわる研究(田中裕)

AED登録数は998施設(1084台)に増加した。登録AEDの「AEDマップ携帯版」を試作し、その利便性等を検討した。登録情報の二次的データとして小児電極パッド設置率は保育園・幼稚園で63.3%、小学校で82.1%であることが判明した。次年度に引き続き都道府県別、月別の業者販売数を調査(公式数)、各都道府県における政策、誘因との因果関係について分析する。

政策提言(案)：永続的なAED設置情報の把握システム、公益性のあるAEDについてはマップ携帯版への公開を目的に、AED購入時の設置登録を準義務化することが望まれる

9)AEDの家庭内設置とその効果評価にかかわる研究(長尾建)

前年に続いて調査し、講習会46回で1446名から回答を得た。購入希望価格が10万円以下(69%)、医療控除の存在は知らない(91%)、操作性改良の希望が多かった。わが国の植込み型除細動器(ICD)の適応規準を参考に、AED家庭内設置の適応と要件を検討した。その結果、ICDの患者適応規準Class1またはClass2aに該当する、ICD治療を拒否・希望しない・思案中である、患者が家族と共に同じ家で生活している、家族がBLS+AED講習を受け緊急対応が可能である。

政策提言(案)：AEDの操作性改良と低価格化が一層の普及啓発に必要であり、行政的指導が望まれる。

10)AEDの使用実績の把握と科学的評価法にかかわる研究(横田裕行)

本年度、他の先進的地域で実態調査を進めている。さらに、全国248カ所の地域MC協議会にAED設置場所の把握状況やPAD検証の実態についてアンケート調査を行った。回答した施設の約57%はPAD事後検証を実施していない。AED設置場所の全てを把握が約9%、把握していないが約15%で、その主な情報源は消防機関、販売業者であった。

政策提言(案)：AED設置場所の把握は行政の積極的な姿勢と地域MCの積極的な関与が重要であり、現状を改善するには、全設置者による登録を行政的に推進することが望まれる。

11) AEDの使用者、被使用者の心のケアにかかわる研究(島崎修次)

「こころの傷」を持った市民の相談窓口と専門的ケアを「聖トーマス大学日本グリーンケア研究所」が受け皿とする相談システムを構築する。同MC地域の過去事例には「こころの傷」のアンケート調査、今後の事例には救急隊が相談窓口案内パンフレットを、現場で市民に手渡す方式を開発する。

政策提言(案)：AED使用や救急処置に手を差し伸べた市民の「こころの傷」をケアするシステム構築と、その運営に積極的な行政的支援が望まれる。

12)AEDの普及啓発等にかかわる科学研究を促進する方策の研究(三田村秀雄)

次年度に収集した我が国のAED・心肺蘇生関連の文献(過去5年間、約3000件)のエンドノート作成、分析を進めている。我が国の特異的な状況が故に確立が必要な科学的エビデンス構築モデルとして「公共の場におけるドクターコールに対する医師の反応」を課題に取上げた。調査対象は科別、年齢別に総計1500名(予定)、調査は現在進行中である。

政策提言(案)：救急蘇生法の普及啓発は、全市民が積極的に関わること、特に医師にあっては専門科目に関わらない参加を社会的コンセンサスとする行政指導が望まれる。

13)AEDを含む心肺蘇生の効果的継続手段としてのLDBにかかわる研究(近藤久禎)

病院前救護でのLDB適応プロトコール、教育ビデを作成した。さらに、LDB導入施設から事例を収集し生命予後との関係を分析する。また、心肺停止傷病者搬送中の有効な胸骨圧迫時間を計測し、LDB使用例と比較検討を進めている。

政策提言(案)：不十分な胸骨圧迫を余儀なくされる構造的障害がある消防機関にはLDB設置が望まれる。

14)AED適応疾患に対する救急医療連携のあり方にかかわる研究(高木厚)

AMI発症から初期治療までの時間短縮を目的に287例の搬送実態を調査した。発症・病院収容時間は119分(中央値)、発症・救急隊連絡時間60分と長い。東京都では通報から救急隊現場出発時間が地方都市に比べて約7分長い。外来通院943患者にAMI啓蒙パンフレットを提示すると、初期症状の理解、対応の迅速化・適正さが有意に改善した。

政策提言(案)：AMI予後改善のために、市民が初期症状の理解を深め、早期に救急受診する重要性を啓発し、実現できる体制を整えることが望まれる。

2. 前年度までの研究成果

1)AED教育の効果的な普及法にかかわる研究

初年度にAED啓発アニメ教材(DVD)を試作、次年度に学童、保護者、担当教員の視聴評価を受け改良し、完成とした。家族への波及効果を確認できた。医系大学生の自主的なAED・心肺蘇生法普及活動の実態調査を行った

1-b)学校内における簡易型蘇生人形を用いた心肺蘇生法教育の効果

生徒のBLS教育現場の調査で、BLS指導者の不在、教材の不足、教員の教育意欲低下などが判明したので、改善のため90分用の教育教材(DVD,漫画等)・指導要領を作成した。

2)AEDを含む心肺蘇生講習の効率化にかかわる研究

初年度、新講習・新CPR講習に従来型講習と同等の効果を認め、次年度には前者はスキル習得に優れるが、実際に行う意志を植込む効果に劣ることを報告した。

3)小児心肺停止例へのAED普及にかかわる研究

小児AEDの課題抽出、小児心肺停止症例の疫学調査、さらに小児AED解析能力検証のための小児心電図ライブラリ基盤、心肺停止症例登録基盤の構築を実施した。

4)AED使用情報の活用・管理にかかわる研究

初年度、市民が実施したAEDは救急隊が搬送し、救急医療機関で内部データを取り出すのが最適と結論した。次年度、競合する3社のデータ取出しソフトのPC導入に成功し、操作方法のマニュアルを作成し、市民AEDの有効性を検証する試行システム構築を開始した。

5)AEDを用いた心肺蘇生法教育効果の向上にかかわる研究

市民が発見しやすいAED設置法を2つの空港をモデルに分析し、ディスプレイ法と全国共通標識の重要性を明らかにした。ILCOR委員会との共同作業によってAED設置場所を示す万国共通標識を作成した。

6)TVを活用した市民へのAED普及法にかかわる研究

初年度に市民へのAED啓発に最有効と結論したTV放送キャンペーンを「プロジェクトAED in ひょうご」として準備し、次年度に約1ヶ月間、NHK神戸放送局の協力を得て実施し、ウェブサイトへのアクセス数で評価した。アクセス数の増加は一過性であった。放映地域の市民啓発への効果をアンケート調査(約24,000人)した。市民によるAED実施数を当地域MCの範囲で調査した。

7)AEDを用いた心肺蘇生法教育効果の向上にかかわる研究

救急蘇生ガイドラインおよび心肺蘇生教育テキストの記載で、市民が理解し難い医学用語や概念をアンケート調査し、その結果に基づき心肺停止で起こる脳障害、死戦期呼吸、心臓震盪の解説を目的にCG技術を用いた動画教材を作成した。

8)AEDの普及実態の把握、適正配置にかかわる研究

初年度に AED 設置状況の把握法として AED 購入時登録方式を開発し大阪府下で構築し、次年度から登録を開始した。AED 販売業者に都道府県別、月別の販売数調査を行った。H19 年末に把握した設置数 12 万台超は我が国の公式数である。

9)AED の家庭内設置とその効果評価にかかわる研究

市民向けの心肺蘇生・AED 講習会を開催し、参加者に AED の家庭内設置 (Home AED) に関わる 10 項目のアンケートを行い、Home AED に対する認識、設置への期待などを調査した。

10)AED の使用実績の把握と科学的評価法にかかわる研究

AED 使用実績評価を目的として、初年度に厚労省、日本救急医療財団を軸とした全国購入実績収集システムを構築し、次年度に同財団ホームページ上への自発的登録を開始した。20 年 9 月時点で 17588 台が登録されたが、総設置台数の 1/10 でしかない。AED 設置公表が進んでいる埼玉県を調査し、県行政の積極的な活動が先進性の理由と判断した。

11) AED の使用者、被使用者の心のケアにかかわる研究 初年度に、AED を使用した市民に「ここの傷」が残った事例を報告した。報道された市民 AED 事例の大多数は非番の医療関係者が使用した。次年度は、救急処置に関わった市民の心理的情報収集と相談システムのあり方を検討し、モデルを提案した。

12)AED の普及啓発等にかかわる科学研究を促進する方策の研究

AED の普及啓発に必要な研究課題を提言するために、初年度は日本版救急蘇生ガイドライン策定過程で抽出された課題を洗い直した。次年度は過去 5 年間にわたる我が国の心肺蘇生法にかかわる論文、学会報告 (地方会を含む) を可及的に収集する作業を開始した。

13)AED を含む心肺蘇生の効果的継続手段としての LDB にかかわる研究

市民 AED を含む心肺蘇生効果を二次救命処置に円滑に繋げるために、次年度に市販された新型自動心マッサージ器 (LDB) の試験的使用と研究体制の構築を開始した。

14)AED 適応疾患に対する救急医療連携のあり方にかかわる研究

仙台、浜松、東京の基幹病院で Web データベースによる急性心筋梗塞症例登録システムを構築した。登録フォーマット、市民啓蒙パンフレットを作成した。

3. 研究成果の意義、今後の発展

課題 1) 手話 DVD の作成、英語版 DVD を含めた普及、医系大学生による小中高校への授業サポートを大学カリキュラムに導入を推進したい。

課題 1-b) 制作した教材等を用いた心肺蘇生教育の普及、指導者の養成、医療関係者によるサポート体制整備、さらに教材等の開発・改良、長期学習効果の検証を進めたい。

課題 2) 小学校と市民への簡便で効果の高い蘇生教育法と教材の開発を、さらに推進し、全国的な普及体制を構築し、病院外心肺停止患者の社会復帰率を向上させる。

課題 3) AED が適応となる小児心停止発生率は少なくなく、救命の可能性が高い。1 歳未満乳児適応 AED の開発、予防・教育体制の整備、小児自動胸骨圧迫装置・小児 PCPS/ECMO 開発、「pediatric CPA bypass」の検討を進める。

課題 4) 市民 AED の頻度は低く、有用性を検証するには、全国レベルでの症例収集システムを早急に立ち上げるべきである。

課題 5) 理論的に望ましい施設への AED 設置と効果判定、全国の AED 設置者への保守管理講習、AED 設置標識と誘導標識の普及など、突発時に効果的に使用できる体制を構築する。

課題 6) AED 学習の契機となる要因を抽出し、学習の契機となる TV 放送のあり方を検討したい。

課題 7) 医学的知識のない市民が「早く正しい心肺蘇生法・AED」の重要性を理解するためには、具体的なイメージを提供することが重要であり、この動画教材は AED の普及啓発に貴重である。有用性が確認されれば、広く利用できるよう供給体制を整えたい。

課題 8) 販売台数、設置者登録制度の確立、全国版 AED マップ携帯版の作成、AED 設置場所と蘇生率の相関性を前向きに検証したい。

課題 9) 適応規準を満たす患者について、家庭内設置を推進する環境整備を進めることが、緊急に望まれる。

課題 10) 地域 MC 協議会に AED 設置報告を義務化している地域は僅かで、受動的な立場である。市民 AED の検証には AED 設置場所の公表を強力に進める必要がある。

課題 11) AED 使用の市民の「こころの傷」を癒すだけでなく、急性傷病で死亡した患者家族の「こころのケア」への適応拡大を目指している。将来的には救命救急センターなど救急医療施設での「こころのケア」に発展可能である。

課題 12) AED・心肺蘇生関連の文献リストは研究者に文献検索の支援に有用で、研究課題の抽出にも有用である。モデルとした課題は、我が国の医師の認識と行動の特性に関わるエビデンスを提供し、積極的な参画への改善策の開発に発展できる。

課題 13) LDB の病院前救護によって心拍再開率の飛躍的な改善が見込まれる。適応プロトコール普及と共に、多施設での有効性の評価を進めるべきである。

課題 14) AMI の啓蒙パンフレットでも有効なので、啓蒙 DVD を作成し広域に啓蒙する体制の構築が必要である。

4. 倫理面への配慮

アンケート調査は、主旨の理解を得た上で、連結不可能匿名手法で実施した。研究に参加した被研者の情報は保護し、個人情報が入り込まないよう配慮した。AED 内部情報は各施設で治療用に取り出し保護されている。登録ホームページへの登録は AED 設置者の任意によるものである。放映画像に出演した実施市民、救命された市民は、本企画の主旨を理解して実名出演に同意は得られている。AED 使用例の情報は個人が特定できない方法で扱い、こころのケアを求める市民についても個人情報保護には十分に配慮した。

5. 発表論文集 (2008 年業績から抜粋)

(邦文)

- 1) 久保山一敏、橋本篤徳、丸川征四郎：プレホスピタルケアレベルアップのためのシステム 7) AED。エマージェンシーケア増刊号 2009 (印刷中)。
- 2) 黒澤茶茶、清水直樹、宮坂勝之ら：小児心肺蘇生での胸骨圧迫の至適な深さ (強さ) について：胸部 CT 画像と病理解剖所見からの検討。日本集中治療医学会雑誌 2008 (accepted)
- 3) 辻聡、清水直樹、羽鳥文麿ら：緊急時骨髄路確保の際の骨髄針製品特性に関する報告。日本小児科学会雑誌 2008; 112: 52-54
- 4) 黒澤茶茶、清水直樹：小児の蘇生：小児蘇生の科学。小児科、2008
- 5) 坂本哲也、ほか：市民のための CPR と AED 講習のあり方について。DVD 教材と個人専用人形を用いた講習の有効性の検討。日本救急医学会雑誌 18(8)470, 2007
- 6) 金子一郎 (帝京大学 医療技術学部 スポーツ医療学科)、坂本哲也、竹内保男、丸川征四郎：個人専用人形と DVD を用いた一般市民に対する心肺蘇生トレーニングにおける人工呼吸の評価。蘇生 26 (3) 191, 2007

(欧文)

- 1) Shimizu N, Zeynalov BF, Marukawa S, et al: New effective technique of chest compression for infants Circulation 2008
- 2) Nagatani A, Marukawa S, Shimizu N, et al: The AED enlightenment animation DVD motivates schoolchildren to learn about cardiopulmonary resuscitation and AED. Circulation 2008
- 3) Ikeyama T, Shimizu N, Sakai H, et al: Ottawa crisis management global rating scale and Anaesthetists' Non-Technical Skills; Which is better method to evaluate CRM? Simulation in Healthcare 2008, 136: January
- 4) Kajino K, Iwami T, Tanaka H, et al.: Subsequent ventricular fibrillation and survival in out-of-hospital cardiac arrests presenting with PEA or asystole. Resuscitation. (in press).

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名	⑥研究費配分額(千円)
丸川征四郎	研究の総括 AED教育の効果的な普及法にかかわる研究	神戸大学医学部 昭和44年卒 医学博士 救急・災害医学	兵庫医科大学 救急・災害医学 救命救急センター 救急・災害医学	教授 部長	36,180 (研究代表者 一括計上)
長谷敦子	AED教育の効果的な普及法にかかわる研究	長崎大学医学部 昭和60年卒 医学博士 救急医学	長崎大学医学部 歯学部附属病院 救急部 救急医学	准教授	
坂本哲也	AEDを含む心肺蘇生講習の効率化にかかわる研究	東京大学医学部 昭和58年卒 医学博士 救急医学	帝京大学医学部 救命救急センター 救急医学	教授	
清水直樹	小児心肺停止例へのAED普及にかかわる研究	千葉大学医学部 平成2年卒 医学博士 小児科学	国立成育医療 センター 手術集中治療部 小児救急集中治療	医長	
浅利 靖	AED使用情報の活用・管理にかかわる研究	北里大学医学部 昭和61年卒 医学博士 救急・災害医学	弘前大学医学部 救急・災害医学	教授	
畑中哲生	市中でのAED設置のあり方にかかわる研究	京都府立医科大学 昭和62年卒 医学博士 麻酔科学	救急救命九州研修所 麻酔科学	教授	
久保山一敏	TVを活用した市民へのAED普及法にかかわる研究	神戸大学医学部 昭和55年卒 医学博士 救急・災害医学	兵庫医科大学 救命救急センター 蘇生学、神経救急	講師	
太田祥一	AEDを用いた心肺蘇生法教育効果の向上にかかわる研究	東京医科大学 昭和63年卒 医学博士 救急医学	東京医科大学 八王子医療センター 救命救急センター 救急医学	教授	
田中 裕	AEDの普及実態の把握、適正配置にかかわる研究	大阪大学医学部 昭和57年卒 医学博士 救急医学	順天堂大学医学部 附属順天堂浦安病院 救急・災害医学	教授	
長尾 建	AEDの家庭内設置とその効果評価にかかわる研究	日本大学医学部 昭和49年卒 医学博士 救急医学	駿河台日本大学病院 循環器内科学	教授	
横田裕行	AEDの使用実績の把握と科学的評価法にかかわる研究	日本医科大学 昭和55年卒 医学博士 救急医学	日本医科大学 救急医学	教授	
島崎修次	AEDの使用者、被使用者の心のケアにかかわる研究	大阪大学医学部 昭和41年卒 医学博士 救急医学	杏林大学医学部 救急医学	教授	
三田村秀雄	AEDの普及啓発等にかかわる科学的研究を促進する方策の研究	慶應義塾大学 医学部 昭和49年卒 医学博士 心臓病学	東京都済生会 中央病院 心臓病学	副院長	
近藤久禎	AEDを含む心肺蘇生の効果的継続手段としてのLDBにかかわる研究	日本医科大学 平成8年卒 医学博士 救急・災害医学	日本医科大学 救急医学	助教	
高木 厚	AED適応疾患に対する救急医療連携のあり方にかかわる研究	神戸大学医学部 昭和63年卒 医学博士 心臓病学	東京女子医科大学 循環器内科 心臓病学	講師	

研究課題 虚血性心疾患に対する外来型心臓リハビリテーションの有効性のエビデンスの確立と普及方策の検討に関する多施設研究
課題番号 H19・循環器(生習)・一般・011
主任研究者 国立循環器病センター・心臓血管内科(生理機能検査)部長
後藤葉一

1. 本年度の研究成果

【本研究の背景と目的】 心臓リハビリテーション(心臓リハ)は、虚血性心疾患患者の運動耐容能、冠危険因子、QOL、および長期生命予後を改善することが欧米データで示されている。しかしわが国では、日本循環器学会認定循環器専門医研修病院 526 施設において、緊急冠動脈インターベンション(PCI)実施率は欧米に比べはるかに高率(92%)である一方、退院後の外来通院型心臓リハ実施率はわずか 9%にすぎないことが報告され(Circulation J 2007;71:173-179)、欧米に比べ心臓リハ、特に外来通院型心臓リハの普及が著しく遅れていることが明らかにされている。したがって本研究の目的は、わが国において退院後の外来通院型心臓リハを全国に広く普及させることをめざして、有効性のエビデンスの確立および普及方策の検討を多施設研究として実施することである。

【当初計画】 当初計画として、虚血性心疾患患者に対する外来通院型心臓リハの有効性を検討するために以下のプロトコルを計画した。

- 1)虚血性心疾患外来心臓リハ前向き登録研究(J-REHAB)
- 2)冠動脈バイパス術後心臓リハ後ろ向き多施設調査(J-REHAB CABG)
- 3) PCI 後外来心臓リハ前向き無作為割り付け試験(J-REHAB PCI)
- 4) 循環器病委託研究(15 指-2・後藤班)の積み残しデータの継承・追加解析
- 5)海外の外来心臓リハ実施施設の運営体制に関する詳細調査

【本年度の研究成果】

1)虚血性心疾患外来心臓リハ前向き登録研究(J-REHAB)

第2年度である本年度は、引き続き虚血性心疾患に対する外来通院型心臓リハの有効性を検討するための前向き症例登録を進めた結果、平成20年12月8日までに175例の症例が登録されている。しかしこれまでの症例登録数は目標の800例に遠く及ばないため、今後は登録期間を延長するとともに参加施設を増やす予定である。

2)冠動脈バイパス術後心臓リハ後ろ向き多施設調査(J-REHAB CABG)

冠動脈バイパス術後の心臓リハは、社会復帰だけでなく二次予防をも目的として退院後も継続することが望ましい。しかし、わが国における冠動脈バイパス術後の心臓リハの有効性に関するエビデンスはこれまでのところ極めて乏しく、少数例における入院中の心臓リハによる運動耐容能指標の改善の報告があるにすぎない(Itoh et al, 1996)。本計画では、J-REHAB 参加施設において2003年～2006年に冠動脈バイパス手術を受けた虚血性心疾患患者を対象として手術後の心臓リハ参加の有無と退院後の健康状態の関係を後ろ向きに調査する。本計画はすでに国立循環器病センター倫理委員会の承認を受けており、近日中に多施設調査を開始すべく準備を進めている。

3)PCI 後外来心臓リハ前向き無作為割り付け試験(J-REHAB PCI)

心臓リハは、薬剤溶出性ステント(DES)留置後患者においても抗動脈硬化介入としての予後

改善効果が期待されるが、DESを用いたPCI後患者に対する心臓リハの効果については国内外を通じていまだ報告がない。本研究の目的は、DESを用いたPCI後患者に対する外来心臓リハの効果と安全性を前向き無作為割付け多施設研究により検証することである。ただし本研究では、必要症例数合計400例の登録と3年間の追跡期間が必要と算定されている。これに基づき、研究期間は2008年～2013年と設定した。本計画もすでに国立循環器病センター倫理委員会の承認を受けており、実施に向けて準備を進めている。

4) 循環器病委託研究(15指-2・後藤班)の積み残しデータの継承・追加解析

循環器病委託研究(15指-2)後藤班において、急性心筋梗塞後患者を対象とした心臓リハの有効性に関する多施設調査が実施されたが、解析が完了しないまま研究期間が終了したため、15指-2研究班の了承のもと、本研究班がデータを継承することになった。

a) 急性心筋梗塞後心臓リハの効果と費用に関する後ろ向き調査

心臓リハ施行例387例、非施行例286例、合計673例のデータが集計された。解析の結果、心臓リハ施行群は非施行群に比べ3ヶ月後の運動耐容能(peak VO₂)増加率が有意に大きく、冠危険因子の改善状況が有意に良好であった。Kaplan-Meier分析では、死亡率や心事故(入院/死亡)率(20.0 vs 23.5%)には有意差はなかったが、不安定狭心症(UAP)/AMIによる入院率(5.2 vs 8.5%)は心臓リハ施行群において非施行群より有意に低率であった(p<0.05)。18ヶ月間の医療費には有意差はなく、心臓リハが医療費を増加させずに運動耐容能、冠危険因子、長期予後(心事故率)を改善することが示された。

b) 急性心筋梗塞後心臓リハの効果に関する前向き登録

15指-2研究班で集積した急性心筋梗塞後心臓リハの前向き登録症例の予後追跡調査が完了していなかったため、本研究班が継承して予後データ集計を継続することになった。データ照会作業の結果、心臓リハ施行群121例、非施行群61例がJ-REHAB前向き登録症例として編入可能と判定され、今後入力作業の予定である。

c) 急性心筋梗塞後心臓リハ全国実態調査データの追加解析

15指-2研究班が実施した急性心筋梗塞後心臓リハ全国実態調査データを追加解析し、心臓リハの採算性および1セッション当たり参加患者数に関する新知見を得た。すなわち、心臓リハ実施51施設から心臓リハの採算性に関するデータを集積した結果、心臓リハは設備投資費用により初期の数年間赤字となるが、5～10年の減価償却期間を見込むことにより、医療機関として採算は取れるようになることが判明した。

また1セッション当たりの参加者数は年間の急性心筋梗塞収容患者数により影響を受け、1～10名まで大きく異なることが明らかとなった。したがって中小病院における心臓リハ運営では、1回参加者数を確保するための工夫が必要であると考えられた。

5) 海外の外来心臓リハ実施施設の運営体制に関する詳細調査

海外、特に欧米において成功的に外来通院型心臓リハを実施している主要施設を対象として、運営体制などを詳細に調査することにより、将来のわが国の心臓リハ運営のあるべき姿への示唆を得ることを目的として、アンケート調査を実施した。調査項目は、施設設備規模、医療スタッフおよび事務スタッフの人員数、急性期治療から回復期心臓リハへの移行システム、緊急心事故への対応体制、患者の通院手段、患者の費用負担、健康保険の適応などである。ヨーロッパ心臓学会(ESC)および米国心肺リハビリテーション学会(AACVPR)の担当医師に直接連絡を取り、調査対象施設の推薦を依頼して優良施設約30施設をリストアップし、現在までに20施

設から詳細な回答を得た。現在解析中である。

2. 前年度までの研究成果

初年度の昨年度は、虚血性心疾患に対する外来通院型心臓リハの有効性を検討するための前向き登録研究のための web 登録システムを完成させ、急性心筋梗塞、狭心症、冠動脈バイパス術後、慢性心不全症例を対象として症例登録を開始した。また上述の研究プロトコールについて、倫理委員会の承認を得た。海外施設調査に関して、英文調査票の作成および海外専門家の推薦のもとで調査対象施設の選定を行った。

3. 研究成果の意義および今後の発展

すでに述べたとおり、わが国における今後の方向性として、入院型的心臓リハ施設を増加させることよりも、「退院後の外来通院型心臓リハを全国津々浦々に広く普及させる」ことこそが重要である。本研究の成果として、わが国における虚血性心疾患に対する外来通院型心臓リハのエビデンスが構築されること、海外施設における成功事例を参考としてわが国で普及が遅れている構造的な原因の解明と普及への示唆が得られること、が期待される。心臓リハの広範な普及が実現できれば、運動耐容能や QOL が改善することにより、虚血性心疾患患者の退院後の生活がより快適になり、高齢患者においては、「心臓病による寝たきり化」を防止できることが期待される。また死亡や再入院防止による長期予後の改善が得られ、「健康寿命の延伸」が期待できる。

4. 倫理面への配慮

本研究においては、保険診療の範囲を超えた特別な介入を実施する計画はない。したがって対象患者に対して、通常的心臓リハ診療において予測される以上の身体的危険性や不利益が生じることはない。また本研究は、疫学研究倫理指針および臨床研究倫理指針に従って実施される。調査結果は個人名が特定できない形で集計し、本研究の目的のみに使用する。この研究への参加によって患者の個人情報外部へ漏れたりプライバシーが侵害されたりすることが無いように留意する。前向き研究においては、文書による同意を取得し、後ろ向き調査において既存資料のみを用いる場合は、疫学研究倫理指針の規定に従う。本研究への協力の同意は強制ではなく研究対象者の自由意思によるものであり、同意しなくても研究対象者の不利益になることはない。

この研究は、国立循環器病センターおよび各分担研究者施設の倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議される。

5. 発表論文集 (2008 年分のみ掲載)

- 1) 後藤葉一: わが国における急性心筋梗塞症の診療に関する実態調査. PCI と心臓リハビリテーションの普及実態. 冠疾患誌 2008; 14: 1-6
- 2) Ikeda N, Yasu T, Kubo N, Nakamura T, Sugawara Y, Ueda S, Ishikawa SE, Saito M, Kawakami M, Momomura S. Daily Exercise and Bone Marrow-Derived CD34(+)/133(+) Cells After Myocardial Infarction Treated by Bare Metal Stent Implantation. Circ J. 2008;72:897-901.
- 4) Svacinová H, Nováková M, Placheta Z, Kohzuki M, Nagasaka M, Minami N, Dobšák P, Siegelová J. Benefit of combined cardiac rehabilitation on exercise capacity and cardiovascular parameters in patients with type 2 diabetes. Tohoku J Exp Med 215: 103-11, 2008
- 5) Sato S, Makita S, Uchida R, Ishihara S, Majima M: Physical activity and progression of carotid intima-media thickness in patients with coronary heart disease. J Cardiology 51:157-162, 2008
- 6) 本田貴博, 小林昇, 山崎琢也, 藤井祐輔, 山下砂織, 川戸多喜子, 岡林均, 高橋嘉代, 佐藤

滋, 中村元行, 上嶋健治: 心大血管リハビリテーションにおける監視型リハビリテーション移行の遅延因子の検討. 心臓リハビリテーション 13: 180-183 2008

- 7) 高木めぐみ, 河村奈緒美, 濱田恵美, 高山真琴, 辻郷裕美, 過能清美, 折口秀樹, 毛利正博 包括的心臓リハビリテーションの教育効果. 心臓リハビリテーション 13 (2) 242-244 2008
- 8) Akaishi S, Adachi H, Oshima S, Taniguchi K, Hasegawa A, Kurabayashi M: Relationship between exercise tolerance and TV vs. RR relationship in patients with heart disease. J Cardiol 52,195-201, 2008
- 9) Kida K, Osada N, Omiya K et al. The exercise training effects of skeletal muscle strength and muscle volume to improve functional capacity in patients with myocardial infarction. Int J Cardiol 129: 180-186, 2008

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻項目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
後藤葉一	研究統括	京都大学医学部医学科・昭和 51 年・医学博士・循環器内科学	国立循環器病センター心臓血管内科	生理機能検査部長 (心臓血管内科部長)
伊東春樹	研究計画、データ解析	東京医科歯科大学医学部・昭和 50 年・医学博士・循環器内科学	(財)日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院	副院長
百村伸一	研究計画、症例登録	東京大学医学部医学科・昭和 51 年・医学博士・循環器内科学	自治医科大学附属さいたま医療センター総合医学第 1	教授
野原隆司	研究計画、症例登録	京都大学医学部医学科・昭和 52 年・医学博士・循環器内科学	(財)田附興風会医学研究所北野病院心臓センター	副院長・センター長
代田浩之	研究計画、症例登録	順天堂大学医学部・昭和 54 年・医学博士・循環器内科学	順天堂大学循環器内科	教授
増田 卓	研究計画、症例登録	北里大学医学部・昭和 54 年・医学博士・リハビリテーション医学	北里大学医療衛生学部リハビリテーション学科	教授
上月正博	研究計画、データ解析	東北大学医学部・昭和 56 年・医学博士・リハビリテーション医学	東北大学医学系研究科機能医科学講座内部障害学分野・東北大学病院リハビリテーション部	教授・部長
牧田 茂	症例登録	新潟大学医学部・昭和 58 年・医学博士・リハビリテーション医学	埼玉医科大学国際医療センター リハビリテーション科	准教授
上嶋健治	研究計画、データ解析	和歌山県立医科大学大学院・昭和 59 年・医学博士・循環器内科学	京都大学大学院医学研究科 EBM 共同研究センター	特任准教授
折口秀樹	症例登録	自治医科大学医学部・昭和 59 年・循環器内科学	九州厚生年金病院循環器内科	内科部長
安達 仁	症例登録	群馬大学医学部・昭和 60 年・医学博士・循環器内科学	群馬県立心臓血管センター循環器内科	心臓リハビリテーション部長
長山雅俊	症例登録	昭和大学医学部医学科・昭和 60 年・医学博士・循環器内科学	(財)日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院循環器内科	部長・心臓リハビリテーション室長
大宮一人	症例登録	聖マリアンナ医科大学大学院・平成 5 年・医学博士・循環器内科学	聖マリアンナ医科大学循環器内科	内科副部長・リハビリテーション副部長

平成21年2月9日(月)

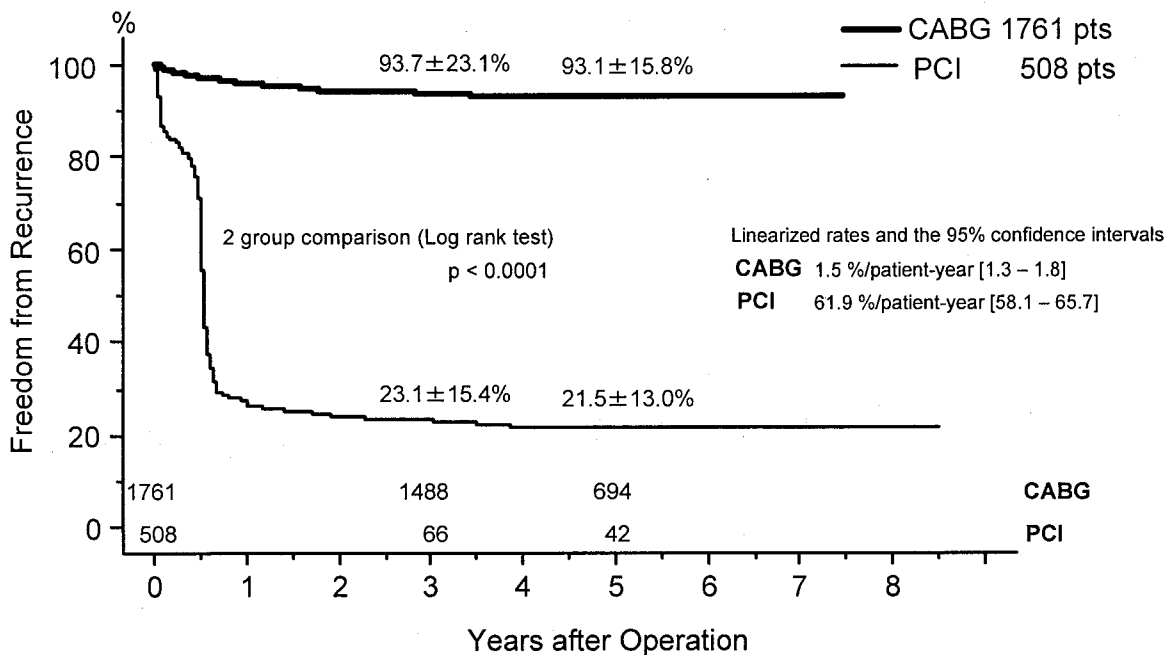
(11:08~11:47)

座長
矢崎 義雄／独立行政法人国立病院機構 理事長

研究課題 長期遠隔成績からみた糖尿病患者に対する至適冠血行再建法に関する研究
 課題番号 H19-循環器(生習)一般-013
 主任研究者 (所属施設・職名) 国立循環器病センター 心臓血管外科 部長
 (氏 名) 小林順二郎

1. 本年度の研究成果

2000年1月1日以降に冠状動脈に対するカテーテル治療(PCI群)もしくはバイパス手術(CABG群)を受けた糖尿病患者で、①治療時の年齢は20歳以上、②PCIもしくはCABGによる治療歴がない、③前下行枝もしくは左主幹部に有意狭窄病変を有し、④急性心筋梗塞急性期を除外する、などの条件を満たす例を対象とする。研究デザインとしては、国内16医療機関の多施設共同レトロスペクティブコホート研究で、カルテにて治療前の患者の状態(年齢、性別、冠動脈病変、心機能、糖尿病歴、糖尿病経口薬の有無、種類、インシュリン使用の有無、種類、糖尿病合併症、その他合併症等)、治療方法(カテーテル治療の種類、手術における人工心肺使用の有無、手術におけるバイパスグラフトの種類、使用方法、治療後の投薬治療)、治療後の経過(死亡、心血管事故)を収集した。CABG、PCI両群のバランスを考慮し、全施設で外科内科両方の治療例を登録することとし、16施設中15施設で登録を開始した。2008年12月現在、CABG群では1761例、PCI群は508例が登録されており、年齢(CABG群 66 ± 9 、PCI群 64 ± 11 、 $p=0.01$)、病変枝数3枝(CABG群71.2%、PCI群35.0%、 $p<0.0001$)、insulin使用例(CABG群27.7%、PCI群46.3%、 $p<0.0001$)で両群の患者背景に有意差を認めた。CABG後の予後では、3枝病変例の5年生存率は96.6%と良好で、病変枝数による生存率の差は現時点では明らかでなかった。一方、慢性腎不全(人工透析)例と非腎不全例の比較では、5年生存率は透析例86.9%、非透析97.5%と透析例では有意に($p<0.0001$)不良であった。また、insulin例と非insulin例の比較では、5年生存率はそれぞれ95.5%、97.1%で $p=0.06$ と統計学的な有意差はないもののinsulin例では予後不良であった。5年間の狭心症の再発回避率についてのPCI群とCABG群の比較では、PCI群21.5%、CABG群93.1%で優位にCABG後の遠隔成績が良好であった。PCI群は、508例中早期死亡が1例(0.2%)で、CABG群と比較して有意に($p<0.0001$)良好であった。十分な解析と比較検討には更なる登録が必要と考えられた。



2. 前年度までの研究成果

研究デザインの詳細の決定及び登録項目の選定を行い、各施設における倫理委員会への申請を開始し、承認が得られた施設から登録を開始した。研究デザインは、多施設共同レトロスペクティブコホート研究である。対象となる患者のカルテ記録から、CABG もしくは PCI による治療前の患者の状態（年齢、性別、冠動脈病変、心機能、糖尿病歴、糖尿病経口薬の有無、種類、インシュリン使用の有無、種類、糖尿病腎症の有無、糖尿病性網膜症の有無、その他、呼吸器慢性疾患、悪性疾患、脳神経疾患の既往、末梢動脈病変等の合併症、など）、治療方法（カテーテル治療の種類、使用した材料、手術における人工心肺使用の有無、手術におけるバイパスグラフトの種類、使用方法、治療後の投薬治療）を収集する。さらに、治療後の経過については少なくとも5年以上経過した時点での経過においての、死亡、心筋梗塞、狭心症再発、再治療（PCI もしくは CABG）の状況を確認し、治療前の糖尿病、冠動脈病変、治療方法等との関連を評価するものである。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

糖尿病患者の生命予後を左右する合併疾患の中でも冠動脈病変に対する治療は、特に重要である。また、近年の手術術式の変遷やカテーテル治療用デバイスの進歩がめざましく、治療体系の再構築が急務である。冠動脈病変の治療についてのこれまでの大規模試験はほぼすべて欧米で行われたものである。背景や国民性、手術術式の傾向の違いや、社会的なシステムの違いなどにより、欧米での結果をそのまま本邦に適用することには抵抗がある。そこで本研究では、本邦での治療成績のデータを集計し、つまり、PCI および CABG 治療後の早期及び遠隔期における患者死亡、心血管イベントを術前状態、冠動脈病変の特徴、再血行再建の有無などのデータを集計し統計処理を行うことにより、本邦での実情に即した至適血行再建法の確立、臨床へより適用しうる治療方針の指針として高い意義を有する。この結果を公表し、本邦における糖尿病患者における冠動脈疾患に対する治療法選択への提言とする。

4. 倫理面への配慮

本研究は患者を対象とした多施設共同の臨床研究であり、ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施する。治療に関しては現行の治療の枠を越えるものではないため、患者側の不利益は生じないと考えるが、研究実施内容とともにオプトアウトついて施設内およびホームページへ掲示する。研究実施の各施設の倫理委員会において十分検討審査を受けた後、研究を開始する。個人情報には厳重に保護し、取り扱いには十分留意する。

5. 発表論文集

1. Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, Niwaya K, Funatsu T, Brik A, Yagihara T, Kitamura S. Graft design strategies with optimum antegrade bypass flow in total arterial off-pump coronary artery bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:276-82.
2. 中嶋博之、小林順二郎：高リスク症例(糖尿病、透析患者、再手術、COPD など)に対する治療戦略. *CIRCULATION Up-to-Date 心臓血管外科テクニク*
3. Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, Shimomura H, Kimura K, Ogata Y, Sakaino N, Kitagawa A; MUSASHI-AMI Investigators. Usefulness of hydrophilic vs lipophilic statins after acute myocardial infarction: subanalysis of MUSASHI-AMI. *Circ J* 2007;71:1348-1353. 3. Makino H, Doi K, Hiuge A, Nagumo A, Okada S, Miyamoto Y, Suzuki M, Yoshimasa Y. Impaired flow-mediated vasodilatation and insulin resistance in type 2 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Sep 26
4. Makino H, Doi K, Hiuge A, Nagumo A, Okada S, Miyamoto Y, Suzuki M, Yoshimasa Y. Impaired flow-mediated vasodilatation and insulin resistance in type 2 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Sep 26
5. Nakayama M, Kudoh T, Kaikita K, Yoshimura M, Oshima S, Miyamoto Y, Takeya M, Ogawa H. Class A macrophage scavenger receptor gene expression levels in peripheral blood mononuclear cells specifically increase in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis.* 2007 Oct 16
6. Okada S, Makino H, Nagumo A, Sugisawa T, Fujimoto M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Kikuchi-Taura A, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y. Circulating CD34-positive cell number is associated with brain natriuretic peptide level in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care.* 2007 Oct 24
7. 岡村吉隆：オープングリマークス 冠疾患におけるMDCTの有用性. *日本冠疾患誌* 13:50, 2007
8. Reverse-remodeling after coronary artery bypass grafting in ischemic cardiomyopathy: assessment of myocardial viability by delayed enhanced magnetic resonance imaging can help cardiac surgeons. Ogawa M, Doi K, Fukumoto A, Yaku H. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 6: 673-5, 2007
9. Surgical ventricular restoration based on evaluation of myocardial viability with delayed-enhanced magnetic resonance imaging. Ogawa M, Yaku H, Doi K, Kambara T, Koushi K, Okawa K. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 55(4): 149-57, 2007

6. 研究組織

①研究者名	②分 担 す る 研 究 項 目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機関 における 職名
小林順二郎	集積データの 分析・総括	大阪大学医学部 昭和 55 年卒 医学博士 心臓血管外科学	国立循環器病センター 心臓外科学	心臓血管 外科部長
田林暁一	データ集積	東北大学医学部 昭和 47 年卒 医学博士 心臓血管外科学 (後天性心疾患)	東北大学大学院医学系 研究科・心臓血管外科学	教授
山本文雄	データ集積	鳥取大学医学部 昭和 50 年卒 医学博士 心臓血管外科学	秋田大学医学部 心臓血管外科学 (心保存)	教授
落 雅美	データ集積	日本医科大学 昭和 50 年卒 医学博士 一般外科学	日本医科大学附属病院 心臓血管外科学	教授
田鎖 治	データ集積	昭和医科大学 昭和 61 年卒 医学博士 循環器外科学	NTT 東日本関東病院 心臓血管外科学	心臓血管 外科部長
夜久 均	データ集積	京都府立医科大学 昭和 57 年卒 医学博士 心臓血管外科学	京都府立医科大学 心臓血管外科学 (虚血性心疾患の外科 治療)	教授
田代 忠	データ集積	鹿児島大学医学部 昭和 51 年卒 医学博士 心臓外科学	福岡大学医学部 心臓血管外科学	教授
岡林 均	データ集積	京都大学医学部 昭和 51 年卒 医学博士 心臓血管外科学	岩手医科大学 後天性心疾患外科学	教授

川筋道雄	データ集積	金沢大学医学部 昭和 49 年卒 医学博士 心臓血管外科学	熊本大学大学院医学薬学 研究部 心臓血管外科学	教授
坂田隆造	データ集積	京都大学医学部 昭和 50 年卒 医学博士 心臓血管外科学	鹿児島大学大学院医歯学 総合研究科 心臓血管外科学 (動脈グラフトの薬理学 的特性・体外循環中の 脳保護)	教授
山寄健二	データ集積	北海道大学医学部 昭和 61 年卒 医学博士 心臓外科学	東京女子医科大学 心臓外科学 (心不全に対する補助人 工心臓)	講師
佐藤敏彦	データ集積	慶応義塾大学大学院 平成 2 年卒 医学博士 公衆衛生学	北里大学 公衆衛生学	助教授
阿部 充	データ集積	京都大学医学部 平成 7 年卒 医学博士 循環器内科学	国立循環器病センター 内科学 (虚血性心疾患)	医師
大塚頼隆	データ集積	久留米大学医学部 平成 5 年卒 学位なし 心臓血管内科学	国立循環器病センター 内科学 (虚血性心疾患)	医師
宮本恵宏	データ集積	京都大学大学院 平成 9 年卒 医学博士 一般内科学	国立循環器病センター 内科 (糖尿病)	医長
中嶋博之	データ集積	千葉大学医学部 平成 7 年卒 学位なし 心臓外科学	国立循環器病センター 心臓血管外科学	医師
船津俊宏	データ集積	大阪大学 平成 4 年卒 医学博士 一般外科学	国立循環器病センター 心臓外科学	医師
木村一雄	データ集積	横浜市立大学医学部 昭和 54 年卒 医学博士 循環器内科学	横浜市立総合医療センタ ー・循環器内科 虚血性心疾患	教授
岡村吉隆	データ集積	和歌山医科大学 昭和 42 年卒 医学博士 循環器内科学	和歌山医科大学 心臓血管外科学	教授
宮崎俊一	データ集積	京都大学医学部 昭和 54 年卒 医学博士 循環器内科学	近畿大学 循環器内科学	教授

宮崎俊一	データ集積	京都大学医学部 昭和 54 年卒 医学博士 循環器内科学	近畿大学 循環器内科学	教授
住吉徹哉	データ集積	岐阜大学医学部 昭和 48 年卒 医学博士 循環器内科学	榊原記念クリニック 循環器内科学 (虚血性心疾患)	副院長
高梨秀一郎	データ集積	愛媛大学医学部 昭和 59 年卒 学位なし 心臓血管外科学	榊原記念病院 心臓血管外科学	心臓血管 外科部長
伊藤 彰	データ集積	徳島大学医学部 昭和 59 年卒 医学博士 循環器内科学	大阪市立総合医療セン ター・循環器内科学 虚血性心疾患	心臓血管外科 部長

研究課題 動脈硬化性疾患の発症予知・進展予防に関する研究
課題番号 H19-循環器等(生習)一般-014
主任研究者 国立循環器病センター研究所 脈管生理部 部長
沢村 達也

1. 本年度の研究成果

①酸化LDL受容体LOX-1の動脈硬化関連病態における意義の解明、②血中LOX-1リガンド(酸化LDL)およびLOX-1測定の診断有用性の臨床研究による検証、③動脈硬化危険因子が作用する血管壁分子解明の3つを本研究の中心課題として研究を行った。

①酸化LDL受容体LOX-1の病態における意義の解明

血管内皮細胞の機能変化が様々な病態の基盤となり、動脈硬化や虚血性心疾患関連の病態生理に重要であることが明らかにされてきた。特に酸化LDLは内皮機能障害を引き起こす因子として、心血管病の発症進展過程の様々な局面においてkey mediatorとして機能し、その受容体であるLOX-1のこれらの病態での役割が注目されてきた。LOX-1は酸化LDLを細胞内へ取り込むだけでなく、炎症反応を惹起し内皮機能障害を引き起こす。前年度我々は、LOX-1が血管壁脂質沈着、動脈硬化進展、血栓形成、虚血心筋傷害など、動脈硬化性心血管病の形成機軸全体に関与していることを示してきた。今年度は、さらに血小板活性化機構におけるLOX-1の意義、およびCRPとの相互作用について詳細な検討を行った。

血小板活性化機構におけるLOX-1の意義

これまで、LOX-1欠損マウスを用いた検討で、LOX-1が血栓形成過程に重要な役割を果たしていることを示してきた。また、標識血小板交差投与実験にて、内皮及び血小板に発現するLOX-1の両方が、血栓形成には関与していることを見出した。今年度は、さらにこれらに知見をもとに、LOX-1の血小板活性化機構における分子機構を詳細に検討した。

血小板活性化とともに、酸性リン脂質phosphatidylserine (PS)及びLOX-1の血小板細胞膜表面への発現が著明に亢進し、PSとLOX-1との結合が、血小板凝集に重要な役割を果たしていることを見いだした。また、ELISAプレートに脂質を固相化した無細胞の系にでも、PSとLOX-1との結合を確認した。

病態との関連においては、心筋虚血時に伴う血小板の活性化にLOX-1が重要な役割を果たしていることを見いだした。すなわち、ウサギ虚血再灌流モデルにおいて、心筋虚血前に比べて、虚血再灌流後では血小板凝集の著明な亢進が認められた。この虚血再灌流に伴う血小板の活性化は、抗LOX-1ブロッキング抗体により著明に抑制された。心筋虚血再灌流により引き起こされた血小板活性化は、no-reflow現象などの微小循環障害に関連すると考えられており、こうした病態にもLOX-1が関与している可能性が示唆された。

C反応性蛋白(CRP)とLOX-1の相互作用の発見

CRPは臨床で最も一般的な炎症マーカーとして使われている急性期応答反応蛋白であり、虚血性心疾患の予測因子としても注目されている。さらに、CRPが心血管機能を悪化させる生理活性を持つことが報告されているが、不明の点も多い。本研究では、LOX-1と、CRPの生理活性発現機構との関連を検討した。その結果、LOX-1がCRPに結合することを、テトラサイクリン誘導型LOX-1発現細胞を用いた系、及びELISAプレートにLOX-1蛋白を固相化した無細胞の系で確認した。さらに、生体内でのCRPの反応をみるため、LOX-1発現が顕著に亢進しているSHR-SPおよび対照のWKYラットにCRPを皮内注射し、静注したエバンスブルーの漏出により血管透過性の評価を行った。SHR-SPではWKYと比較し、CRPによる強い血管透過性の亢進が見られ、それは抗LOX-1抗体の投与によって抑制された。さらに、CRPによって惹起される白血球浸潤、補体活性化を、CRP注射部位の皮膚組織の免疫組織化学にて解析した。白血球はミエロペロキシダーゼに対する抗体、補体活性化はC3dに対する抗体を用いて検出した。CRPは白血球の浸潤、補体活性化を局所で引き起こし、それらは抗LOX-1抗体によって抑制されることが確認された。このように、虚血性心疾患危険因子である酸化LDLの受容体として見出されたLOX-1が、やはり独立した危険因子であるCRPの生理活性発現に関わることが明らかとなった。

②血中LOX-1リガンド(酸化LDL)およびLOX-1測定の診断有用性の臨床研究による検証

高度高齢化社会を迎え、また生活習慣が多様化する中、生活習慣病に起因する動脈硬化性心血管病の発症リスクを的確な評価法の確立は、医療上の重要な課題である。しかし、狭心症や心筋梗塞、脳血管障害などの動脈硬化性心血管病の発症や再発を的確に予知する臨床的評価法は未だ確立されておらず、新たなバイオマーカーの確立が求められている。

細胞表面に発現した LOX-1 の一部は、細胞外ドメインの近位部で何らかのプロテアーゼにより切断され、可溶性 LOX-1 として細胞表面から遊離・放出され、血中に存在する。可溶性 LOX-1 の血中レベルは、その個体での LOX-1 の発現量や切断の程度と相関すると考えられる。本研究では、血中可溶性 LOX-1、LOX-1 リガンドの測定系の確立を行い、LOX-1 を介する系を包括的に評価するものとして、LOX-1 リガンドと可溶性 LOX-1 との積を LOX index として、これらのバイオマーカーとしての有用性を検証した。

②-A 血中可溶性 LOX-1 及び LOX-1 リガンド測定系の確立

血清中の可溶性 LOX-1 の測定のための、2 種類の抗 LOX-1 モノクローナル抗体、すなわち、LOX-1 の C 末端リガンド結合部位に対する抗体と LOX-1 のネック領域に対する抗体を用いたサンドイッチ ELISA 法を確立した。血中 LOX-1 リガンド（酸化 LDL）の測定には、抗 ApoB モノクローナル抗体と組換 LOX-1 蛋白を用いたサンドイッチ ELISA 法を確立した。

上記方法によるヒト血清の可溶性 LOX-1、LOX-1 リガンドの定量範囲及び、同時再現性、日差再現性を検討し、以下の結果を得た。

可溶性 LOX-1 定量範囲：62.5-10000 pg/ml、同時再現性 CV: 6.5%、日差再現性 CV: 10.3%
 LOX-1 リガンド定量範囲：156-10000 ng/ml、同時再現性 CV: 7.5%、日差再現性 CV: 12.4%

②-B 心血管病のバイオマーカーとしての可溶性 LOX-1、LOX-1 リガンド及び、LOX index の意義の解明（吹田研究）

上記の測定系を用いて、可溶性 LOX-1、LOX-1 リガンド、さらに、これらの値の積を LOX index として、これらの臨床指標としての有用性を吹田研究にて得られた血清検体を用いて検証した。

吹田研究（吹田市住民検診）は、都市部一般市民と対象とした心血管病の発症および死亡をエンドポイントとしたコホート研究であり、国民の健康維持・増進に有用な基礎資料を作成する目的にて行われている。今回、倫理委員会の承認のもと、平成 6 年に吹田住民検診を受診した男性 1173 名、女性 1263 名、計 2436 名の凍結保存血清の可溶性 LOX-1 及び LOX-1 リガンドの濃度を測定した。全症例の脳卒中、心筋梗塞の発症を追跡調査し、可溶性 LOX-1、LOX-1 リガンド及び LOX index と、疾患の発症との関連を検討した（後向きコホート解析）。

対象症例 2436 名のうち、平成 20 年までの観察の間に、脳卒中 75 名（うち脳梗塞 53 名）、心筋梗塞 28 名の発症が確認された。

	可溶性 LOX1					酸化 LDL (LOX-1 リガンド)			
	Q1	Q2	Q3	Q4		Q1	Q2	Q3	Q4
脳卒中	1	0.8 (0.4-1.6)	1.2 (0.6-2.3)	1.4 (0.7-2.6)	脳卒中	1	1.3 (0.7-2.7)	1.3 (0.6-2.5)	1.9 (0.9-3.7)
脳梗塞	1	1.0 (0.4-2.3)	1.1 (0.5-2.5)	1.6 (0.7-3.5)	脳梗塞	1	1.6 (0.6-3.7)	1.2 (0.5-2.9)	2.4 (1.0-5.3)†
虚血性心疾患	1	1.6 (0.5-5.7)	2.0 (0.6-6.5)	1.8 (0.5-6.2)	虚血性心疾患	1	1.3 (0.4-4.3)	1.5 (0.5-4.6)	1.6 (0.5-5.1)

	LOX Index			
	Q1	Q2	Q3	Q4
脳卒中	1	1.45 (0.69-3.05)	1.62 (0.79-3.32)	2.07 (1.02-4.17)†
脳梗塞	1	2.63 (0.99-6.98)	2.54 (0.96-6.69)	3.36 (1.30-8.70)†
虚血性心疾患	1	1.67 (0.53-5.26)	0.94 (0.26-3.35)	2.04 (0.67-6.20)

上表は、可溶性 LOX-1、LOX-1 リガンド及び、その積 LOX index を四分位に分け、第 1 四分位を基準にした相対危険度を求めたものである。

脳卒中の、第 4 四分位の可溶性 LOX-1、LOX-1 リガンド及び、LOX index の相対危険度は、それぞれ 1.4、1.9、2.07 であった。トレンド p 値は、LOX index では $p < 0.05$ と有意であった。脳梗塞に関しては、第 4 四分位の可溶性 LOX-1、LOX-1 リガンド及び、LOX index の相対危険度は、それぞれ 1.6、2.4、3.36 であり、トレンド p 値も LOX-1 リガンド、LOX index では $p < 0.05$ と有意であった。

心筋梗塞発症に関しては、第 4 四分位の可溶性 LOX-1、LOX-1 リガンド及び、LOX index の相対危険度は、それぞれ 1.8、1.6、2.04 であった。

このように今回のコホート研究により、可溶性 LOX-1、LOX-1 リガンド及び、LOX index の高値が心血管病、特に脳血管障害発症のリスクと関連していた。さらに LOX-1 を介した系の活動性を包括的に評価する LOX index は、より強く心血管病発症リスクと相関しており、動脈硬化性心血管病の発症を予知する全く新しい臨床指標であることが示された。

③動脈硬化危険因子の分子間相互作用の解明と、新規受容体の解明

高脂血症、糖尿病、メタボリック症候群、高ホモシステイン血症などの動脈硬化危険因子の存在下では、動脈硬化性心血管病の病態形成が促進されるが、その分子機構は必ずしも解明されていない。本研究は、動脈硬化や、それを基盤として発症する虚血性心疾患の危険因子に焦点をあて、分子間相互作用のネットワークの全貌を解明することにより、疾患発症の本質的分子機構の解明と、それに基づく治療法の開発を目指すものである。本年度は、危険因子のうち、ホモシステイン化蛋白質、熱ショック蛋白(HSPs)の受容体に関する検討を行った。

③-A ホモシステイン化蛋白質受容体

高ホモシステイン血症は虚血性心疾患、特に血栓症と関連する危険因子として知られている。その一方で、ホモシステイン低下療法が無効であるとの臨床研究結果も報告されている。前年度は、ホモシステインそのものではなく、ホモシステイン修飾を受けた蛋白に注目し、その受容体を同定したが、今年度はホモシステイン化蛋白およびその受容体の病態生理学的意義を受容体 KO マウスなどを用いて検討し、いずれも血栓症の病態に関与していることが示唆された。

③-B 熱ショック蛋白(HSPs)受容体

HSP70は、心血管病の保護的因子であり、細胞内分子シャペロンとして細胞内の蛋白質品質管理に重要な役割を果たす一方で、分泌蛋白として細胞外でも機能し、いわゆるシャペロカインとして働く可能性が示されている。前年度同定したHSP70の新規受容体を内皮細胞特異的に強発現させたトランスジェニックマウスやKOマウスを作成し、その機能解析を行っている。その結果、HSP新規受容体が、動脈瘤形成及び血管新生に重要な働きを果たしていることが示唆された。

2. 前年度までの研究成果

①酸化LDL受容体LOX-1の動脈硬化関連病態における意義の解明

種々の動物モデルを用いて、LOX-1の、血管壁脂質沈着、血栓形成過程、及び動脈硬化形成・虚血心筋傷害の形成などにおける役割を明らかにし、LOX-1が動脈硬化性心血管病の形成機転にトータルに関与していることを明らかにしてきた。

②血中酸化LDL(LOX-1リガンド)およびLOX-1測定の診断有用性の臨床研究による検証

LOX-1の発現レベルを反映すると考えられる血中LOX-1及びLOX-1リガンドの測定法を確立した。

③動脈硬化危険因子が作用する血管壁分子解明

虚血性心疾患の危険因子、および危険低下因子である、ホモシステイン化蛋白、熱ショック蛋白(HSPs)の受容体を同定し、これらのリガンド-受容体関係についての解析を進めた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究は、LOX-1を研究の中心におきながら、幅広い観点から虚血性心疾患危険因子の働きを分子レベルでさらに明らかにすることにより、より進んだ、現在行われていない角度からの診断・治療法の新しい手がかりを得ることを目的としている。今回の研究で、

LOX index という全く新しい心血管病のバイオマーカーが確立された。今後さらなる解析により、その意義を検証していきたい。現在、生活習慣病に対する内科的治療の発展には目を見張るものがあるが、その一方で、動脈硬化性心血管病の死因に対する割合は増加している。本研究による、新たな診断法、治療法の確立により、より多くの国民が動脈硬化関連疾患から解放され、生涯はつらつとした生活を送れる事が期待される。

4. 倫理面への配慮

臨床研究にあたっては、研究施設における倫理委員会の承認得て、倫理指針を遵守し施行している。また被験者に対しては、研究の目的、想定される危険性、それに対する排除等を説明し、インフォームドコンセントを充分に得て施行している。動物実験に関しては、研究施設の動物実験施行指針に基づき行い、動物愛護の観点から苦痛の排除には最大限の配慮を行っている。

5. 発表論文(発表論文多数のため2008年分のみ掲載)

1. Hamilton, R.T., Asatryan, L., Nilsen, J.T., Isas, J.M., Gallaher, T.K., Sawamura, T. and Hsiai, T.K.: LDL protein nitration: Implication for LDL protein unfolding. Arch Biochem Biophys, 2008.

2. Akagi, M., Ueda, A., Teramura, T., Kanata, S., Sawamura, T. and Hamanishi, C.: Oxidized LDL binding to LOX-1 enhances MCP-1 expression in cultured human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008.
3. Satoh, H., Kiyota, E., Terasaki, Y., Sawamura, T., Takagi, K., Mizuta, H. and Takeya, M.: Expression and localization of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in murine and human placentas. *J Histochem Cytochem*, 56:773-784, 2008.
4. Sato, Y., Baba, T., Zubair, M., Miyabayashi, K., Toyama, Y., Maekawa, M., Owaki, A., Mizusaki, H., Sawamura, T., Toshimori, K., Morohashi, K. and Katoh-Fukui, Y.: Importance of forkhead transcription factor Fkhl18 for development of testicular vasculature. *Mol Reprod Dev*, 75:1361-1371, 2008.
5. Hu, C., Dandapat, A., Sun, L., Marwali, M.R., Inoue, N., Sugawara, F., Inoue, K., Kawase, Y., Jishage, K., Suzuki, H., Hermonat, P.L., Sawamura, T. and Mehta, J.L.: Modulation of angiotensin II-mediated hypertension and cardiac remodeling by lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 deletion. *Hypertension*, 52:556-562, 2008.
6. Hu, C., Dandapat, A., Sun, L., Chen, J., Marwali, M.R., Romeo, F., Sawamura, T. and Mehta, J.L.: LOX-1 deletion decreases collagen accumulation in atherosclerotic plaque in low-density lipoprotein receptor knockout mice fed a high-cholesterol diet. *Cardiovasc Res*, 79:287-293, 2008.
7. Ishigaki, Y., Katagiri, H., Gao, J., Yamada, T., Imai, J., Uno, K., Hasegawa, Y., Kaneko, K., Ogihara, T., Ishihara, H., Sato, Y., Takikawa, K., Nishimichi, N., Matsuda, H., Sawamura, T. and Oka, Y.: Impact of plasma oxidized low-density lipoprotein removal on atherosclerosis. *Circulation*, 118:75-83, 2008.
8. Yao, E.H., Fukuda, N., Ueno, T., Matsuda, H., Matsumoto, K., Nagase, H., Matsumoto, Y., Takasaka, A., Serie, K., Sugiyama, H. and Sawamura, T.: Novel gene silencer pyrrole-imidazole polyamide targeting lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 attenuates restenosis of the artery after injury. *Hypertension*, 52:86-92, 2008.
9. Honjo, T., Otsui, K., Shiraki, R., Kawashima, S., Sawamura, T., Yokoyama, M. and Inoue, N.: Essential role of NOXA1 in generation of reactive oxygen species induced by oxidized low-density lipoprotein in human vascular endothelial cells. *Endothelium*, 15:137-141, 2008.
10. Sato, Y., Nishimichi, N., Nakano, A., Takikawa, K., Inoue, N., Matsuda, H., Sawamura, T.: Determination of LOX-1-ligand activity in mouse plasma with a chicken monoclonal antibody for ApoB. *Atherosclerosis*, 200:303-309, 2008.
11. Tang, D., Lu, J., Walterscheid, J.P., Chen, H.H., Engler, D.A., Sawamura, T., Chang, P.Y., Safi, H.J., Yang, C.Y. and Chen, C.H.: Electronegative LDL circulating in smokers impairs endothelial progenitor cell differentiation by inhibiting Akt phosphorylation via LOX-1. *J Lipid Res*, 49:33-47, 2008.
12. Hu, C., Chen, J., Dandapat, A., Fujita, Y., Inoue, N., Kawase, Y., Jishage, K., Suzuki, H., Li, D., Hermonat, P.L., Sawamura, T. and Mehta, J.L.: LOX-1 abrogation reduces myocardial ischemia-reperfusion injury in mice. *J Mol Cell Cardiol*, 44:76-83, 2008.

6. 研究組織

① 研究者名	② 分担する研究項目	③ 最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④ 所属機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤ 所属機関における職名
沢村達也	研究統括、分子生物学的検討	筑波大学大学院 平成4年卒 博士（医学） 生化系	国立循環器病センター 薬理学	部長
井上信孝	動物実験、臨床研究	山口大学医学部 昭和61年卒 博士（医学） 内科学	国立循環器病センター 循環器内科	室長
藤田佳子	新規危険因子関連蛋白の同定	徳島大学大学院 平成18年卒 博士（医学） 薬理学	国立循環器病センター 薬理学	室員
北 徹	動脈硬化危険因子の臨床的意義の検討	京都大学医学部 昭和46年卒 医学博士 内科学	京都大学 循環器内科	教授

研究課題 日本人における動脈硬化性大動脈弁膜疾患の発症・進展予防に関する研究

課題番号 H19—循環器等（生習）—一般—015

主任研究者 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター・特任教授（常勤）

山本 一博

1、本年度の研究成果

大動脈弁硬化に関する疫学データは海外でも少ない。欧米の報告では、大動脈弁硬化は74歳以下の高齢者で25%、84歳以上では48%に認め、心血管死のリスクを50%増大させる。わが国でも、生活習慣の欧米化と社会の高齢化により大動脈弁硬化患者数は急速に増加している。また、高齢者の大動脈弁硬化は16%の頻度で大動脈弁狭窄に移行するため、大動脈弁狭窄患者数も増加している。病態が悪化すると治療の第一選択は人工弁置換術となるが高齢患者の手術リスクは高く、手術患者数の増加は医療費増大につながる。したがって、大動脈弁硬化発症の高リスク群の同定と予防介入による発症抑制、あるいは大動脈弁硬化発症早期からの治療介入による大動脈弁狭窄進行阻止が可能となれば、その意義は大である。

本研究は、心臓超音波検査にて大動脈弁硬化症を指摘された高齢患者を対象とした多施設共同調査研究で、後向き調査研究と前向き調査研究より構成し、日本人高齢者における大動脈弁硬化の発症進展予知に結びつく指標と進展促進要因を探索し一次予防法を確立すると同時に、有効な治療介入指針を確立することを目的とする。前向き調査研究では、後向き調査研究のデータ欠損を補い、かつ後向き調査研究では評価し得なかった指標も追跡する。

昨年度、後向き調査研究で目標を大きく上回る症例登録を行ない、これを受けて現在データ解析を行っている。データクリーニング作業はほぼ終了し、現在は統計的解析作業を行っている。今年度末までに解析作業は終了する見込みである。前向き調査研究では、すでに今年度末までに200例登録としていた目標を達成し、平成20年10月31日現在で205例の症例登録を行なった。

2、前年度までの研究成果

初年度にあたる昨年度は、参加施設の倫理委員会でのプロトコール承認、データ登録システム確立など試験体制構築を終え症例登録を開始した。後向き調査研究の登録症例数は目標の500例に対し775例の登録を行い、現在、そのデータを解析している。前向き調査研究の症例登録は初年度目標の100例に対し119例の登録を行った。

3、研究成果の意義及び今後の発展

本研究の成果により、大動脈弁硬化発症の高リスク群の検出と予防が可能となる、あるいは発症初期段階での有効な治療介入法が明らかとなれば手術件数減少に結びつき、EBMの確立に加え高齢社会における社会福祉向上と医療費抑制に繋がる対策を供すると考える。特に、スタチン製剤、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬

などでは、pleiotropic 効果により大動脈硬化進展を阻止ないし遅延することが期待されている。本研究結果により、すでに市販されているこれらの薬剤の中から日本人の大動脈硬化の予防、あるいは大動脈弁狭窄症への移行阻止に有効な薬剤が見出されれば、結果を容易に社会還元できる。本研究は、日本人における大動脈硬化に対する診療ガイドライン作りに大きな貢献しうるエビデンスを供すると期待できる。

またこのような医療および学術的な側面に加え、本研究の持つ社会的意義も大である。高齢者の大動脈硬化は高頻度で大動脈弁狭窄症に移行することから、患者本人はもとより、患者をかかえる家族、そして日本全体の福祉および経済的な問題であり、本研究成果は、先進国でもトップとなる平均寿命を達成しえたわが国の福祉行政に最も強く求められる高齢者の生活の質の改善と医療費削減に大きくつながり、さらには高齢者をかかえる家族の負担減にも結びつく。

なお、本研究では前向き調査研究の症例登録期間に3年間を予定しているが、これまでの進捗状況を考えると、予定通りの症例登録は可能と見込まれる。

4、倫理面への配慮

ヘルシンキ宣言に基づき、被験者の人権、安全性および福祉に関する配慮を行い、「疫学研究に関する倫理指針」にのっとり行う。後向き調査研究は、倫理委員会の承認のもとにデータ収集を行う。前向き調査研究では、倫理委員会承認のもとに、患者には本試験への参加前に説明文書を用い以下について説明し、患者本人の自由意思による同意を文書で得る。1) 試験の参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと、2) 試験の参加に同意した場合でも、随時これを撤回できること、3) 試験の目的および方法、4) 予期される成果、5) 人権の保護に関し必要な事項。なお、後向き調査研究、前向き調査研究のいずれにおいても、患者プライバシー保護を図るため、識別コードの活用等により患者の特定化を避け、発表の際にも患者プライバシー保持に努めるものとする。なお、すでに大阪大学をはじめ参加施設では、倫理委員会の承認を得ている。

実験的検討については、「動物実験等の実施に関する基本指針」を遵守して行う。

5、発表論文集

(2008年分のみ掲載)

原著論文

Takeda Y, Sakata Y, Higashimori M, Mano T, Nishio M, Ohtani T, Hori M, Masuyama T, Kaneko M, Yamamoto K. Noninvasive assessment of wall distensibility with the evaluation of diastolic epicardial movement. J Card Fail (in press)

Nishio M, Sakata Y, Mano T, Ohtani T, Takeda Y, Miwa T, Hori M, Masuyama T, Kondo T, Yamamoto K. Beneficial Effects of bisoprolol on the survival of hypertensive diastolic heart failure model rats. Eur J Heart Fail 2008;10:446-453.

Doi T, Sakoda T, Akagami T, Naka T, Mori Y, Tsujino T, Masuyama T, Ohyanagi M. Aldosterone induces interleukin-18 through endothelin-1, angiotensin II, Rho/Rho-kinase, and PPARs in cardiomyocytes. Am J Physiol Heart Circ Physiol

295:H1279-H1287, 2008.

Hare JH, Jenkins C, Nakatani S, Ogawa A, Yu CM, Marwick TH. Feasibility and clinical decision-making with 3D echocardiography in routine practice. *Heart* 2008;94:440-445.

Kume T, Okura H, Kawamoto T, Watanabe N, Hayashida A, Neishi Y, Miyamoto Y, Imai K, Yamada R, Yoshida K : Clinical implication of energy loss coefficient in patients with severe aortic stenosis diagnosed by Doppler echocardiography. *Circ J* 2008 72(8) : 1265-1269

Imai K, Okura H, Kume T, Yamada R, Miyamoto Y, Kawamoto T, Watanabe N, Neishi Y, Toyota E, Yoshida K : C-Reactive Protein Predicts Severity, Progression, and Prognosis of Asymptomatic Aortic Valve Stenosis. *Am Heart J* 2008; 156: 713-8

Kim WS, Minagoe S, Mizukami N, Zhou X, Yoshinaga K, Takasaki K, Yuasa T, Kihara K, Hamasaki S, Otsuji Y, Kisanuki A, Tei C. No reflow-like pattern in intramyocardial coronary artery suggests myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol.* 2008;52:7-16.

Okamatsu K, Takeuchi M, Nakai H, Nishikage T, Salgo IS, Husson S, Otsuji Y, Lang RM: Effects of aging on left atrial function assessed by 2D speckle tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* (in press)

Ikejima H, Imanishi T, Tsujioka H, Kuroi A, Kobayashi K, Shiomi M, Muragaki Y, Mochizuki S, Goto M, Yoshida K, Akasaka T: Effects of telmisartan, a unique angiotensin receptor blocker with selective peroxisome proliferator-activated receptor- γ -modulating activity, on nitric oxide bioavailability and atherosclerotic change. *J Hypertens* 26(5): pp964-972, 2008

Mizuno H, Ohte N, Wakami K, Narita H, Fukuta H, Asada K, Kimura G. Peak mitral annular velocity during early diastole and propagation velocity of early diastolic filling flow are not interchangeable as the parameters of left ventricular early diastolic function. *Am J Cardiol.* 2008;101:1467-71.

Tamaki J, Iki M, Hirano Y, Sato Y, Kajita E, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H. Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int* 2008 (in press)

Kitagawa T, Yamamoto H, Horiguchi J, Ohhashi N, Tadehara F, Shokawa T, Dohi Y, Kunita E, Utsunomiya H, Kohno N, Kihara Y. Characterization of noncalcified coronary plaques and identification of culprit lesions in patients with acute coronary syndrome by 64-slice computed tomography. *J Am Coll Cardiol Img*, in press.

Hirakawa, A., Sato, Y., Sozu, T., Hamada, C., Yoshimura, I. Estimating the false discovery rate using mixed normal distribution for identifying differentially expressed genes in microarray data analysis. *Cancer Informatics* 2008; 3: 367-375.

Basketter, D., Cockshott, A., Corsini, E., Gerberick, G. F, Idehara, K., Kimber, I., Loveren, H. V., Matheson, J., Mehling, A., Omori, T., Rovida, C., Sozu, T, Takeyoshi, M., Casati, S. An evaluation of performance standards and nonradioactive endpoints for the Local Lymph Node Assay. *Alternatives to Laboratory Animals* 2008; 36: 243-257.

6、研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
山本一博	データ解析・研究結果の解析	大阪大学医学部・昭和61年卒・医学博士・循環器内科	大阪大学臨床医学融合研究教育センター	特任教授(常勤)
増山 理	データ解析・研究結果の解析	大阪大学医学部・昭和55年卒・医学博士・循環器内科	兵庫医科大学医学部内科学循環器内科	教授
中谷 敏	データ解析・研究結果の解析	大阪大学医学部・昭和58年卒・医学博士・循環器内科	大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻機能診断科学講座	教授
吉田 清	データ解析・研究結果の解析	岡山大学医学部・昭和49年卒・医学博士・循環器内科	川崎医科大学医学部循環器内科	教授
木佐貴 彰	データ解析・研究結果の解析	鳥取大学医学部・昭和54年卒・医学博士・循環器内科	鹿児島大学医学部保健学科臨床看護学講座	教授
尾辻 豊	データ解析・研究結果の解析	九州大学医学部・昭和56年卒・医学博士・循環器内科	産業医科大学医学部第2内科	教授
赤阪隆史	データ解析・研究結果の解析	和歌山県立医科大学医学部・昭和57年卒・医学博士・循環器内科	和歌山県立医科大学医学部循環器内科	教授
大手信之	データ解析・研究結果の解析	名古屋市立大学医学部・昭和56年卒・医学博士・循環器内科	名古屋市立大学大学院心臓・腎高血圧内科学	准教授
平野 豊	データ解析・研究結果の解析	近畿大学医学部・昭和60年卒・医学博士・循環器内科	近畿大学医学部附属病院臨床検査部	准教授
山本秀也	データ解析・研究結果の解析	広島大学医学部・昭和63年卒・医学博士・循環器内科	広島大学病院循環器内科	講師
寒水孝司	データ解析・研究結果の解析	東京理科大学工学部・平成10年卒・博士(工学)・医学統計学	大阪大学臨床医学融合研究教育センター	特任准教授(常勤)

平成21年2月9日(月)

(12:45~13:37)

第一目

座長
板倉 弘重 / 茨城キリスト教大学生生活科学部 教授

研究課題 「日本人の食事摂取基準」策定のための文献学的研究

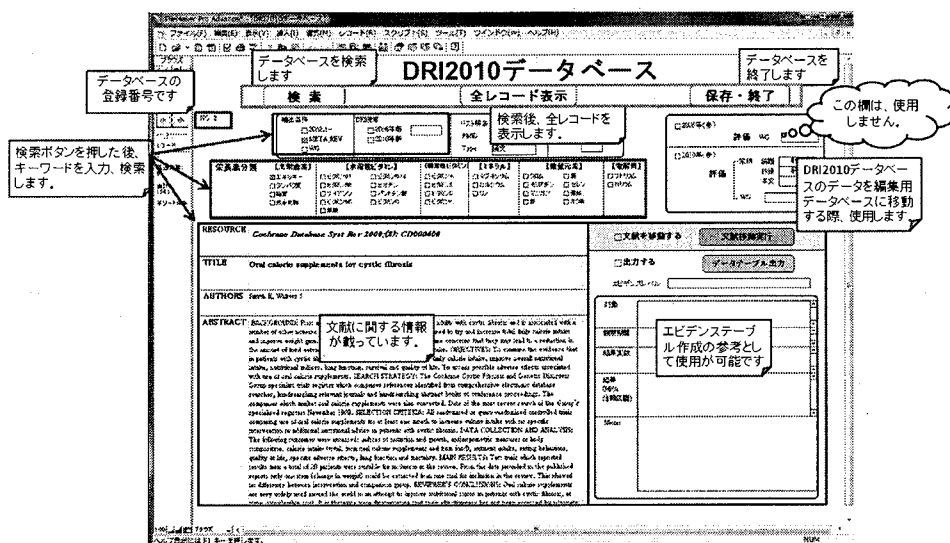
課題番号 H19-循環器等(生習)一般-002

主任研究者 (所属施設・職名) 東京大学大学院医学系研究科・教授
(氏名) 佐々木 敏

1. 本年度の研究成果

「日本人の食事摂取基準(2010年版)」を策定するために必要な栄養素全体について、最近(過去5年間)、学術雑誌に掲載された関連論文を系統的に抽出する作業を行った。抽出にあたり、「必要量(requirement)」と「系統的レビュー、メタ・アナリシス(systematic review, meta-analysis)」を主たるキーワードとした。特に後者は、目標量を策定する上で参考にすべきエビデンスを抽出することを目的として行った。その結果、それぞれ873と1367の論文を抽出し、これらを2010年版用論文と位置づけ、収集した。さらに、この2010年版用論文を2005年版に掲載された846論文とともに、栄養素別、年度別、検索語別、2005年版用か2010年版用かなどの検索タグを加え、データベースを構築した。尚、論文のエビデンスレベルや、食事摂取基準のどの値の策定に参考とするか等については、現在、検討し、入力中である。

また、食事摂取基準2010年版策定のための各ワーキンググループメンバーが、個別に収集した論文についても、集約し、データベース化を進めている。そして、検索タグについても、各ワーキンググループメンバーが作成したエビデンステーブルを参考にし、追加中である。



2. 前年度までの研究成果

初年度（平成 19 年度）は「日本人の食事摂取基準（2005 年版）」で用いられた学術論文を整理し、重点的な検索作業を必要とする栄養素を選定し、検索式の作成、情報を整理・保管するためのデータベース構造を作成し、文献(学術論文)の抽出作業の一部を行った。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

平成 16 年度に改正された「日本人の食事摂取基準（2005 年版）」で、提案された新しい概念に沿って、さらに科学性の高いエビデンスを提供することによって、「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」の質の向上に寄与できるものと期待される。また、「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」の策定に際して、その作業量が軽減されるとともに、その改定内容がより網羅的かつ高度なものになることが期待される。

4. 倫理面への配慮

文献研究のため、該当しない。

5. 発表論文集

1. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, Yamasaki M, Hayabuchi H, Goda T, Oka J, Baba K, Ohki K, Kohri T, Watanabe R, Sugiyama Y. Misreporting of dietary energy, protein, potassium and sodium in relation to body mass index in young Japanese women. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 111-8.
2. Okubo H, Sasaki S, Rafamantanantsoa HH, Ishikawa-Takata K, Okazaki K, Tabata I. Validation of self-reported energy intake by a self-administered diet history questionnaire using the doubly labeled water method in 140 Japanese adults *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 1343-50.
3. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C. Reproducibility and relative validity of dietary glycaemic index and load assessed with a self-administered diet-history questionnaire in Japanese adults. *Br J Nutr* 2008; 99: 639-48.
4. Okubo H, Sasaki S, Murakami K, Kim MK, Takahashi Y, Hosoi Y, Itabashi M, the Freshmen in Dietetic Courses Study II Group. Three major dietary patterns are all independently related to the risk of obesity among 3760 Japanese women aged 18-20 y. *Int J Obes* 2008; 32: 541-9.
5. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, Watanabe T, Kohri T, Yamasaki M, Watanabe R, Baba K, Shibata K, Takahashi T, Hayabuchi H, Ohki K, Suzuki J. Sensitivity and specificity of published strategies using urinary creatinine to identify incomplete 24-h urine collection. *Nutrition* 2008; 24: 16-22.
6. Murakami K, Mizoue T, Sasaki S, Ohta M, Sato M, Matsushita Y, Mishima N. Dietary intake of folate, other B vitamins, and ω -3 polyunsaturated fatty acids in relation to depressive symptoms in Japanese adults. *Nutrition* 2008; 24: 140-7.
7. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, the Japan Dietetic Students' Study for Nutrition and Biomarkers Group. Association between dietary acid-base load and cardiometabolic risk factors in young Japanese women. *Br J Nutr* 2008; 100: 642-51.
8. Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Yokoyama T, Ohya Y, Fukushima W, Kiyohara C, Hirota Y, the Osaka Maternal and Child Health Study Group. Dietary glycaemic index and load and the risk of postpartum depression in Japan: the Osaka Maternal and Child Health Study. *J Affect Disord* 2008; 110: 174-9.
9. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, Watanabe T, Kohri T, Yamasaki M, Watanabe R, Baba K, Shibata K, Takahashi T, Hayabuchi H, Ohki K, Suzuki J. Dietary glycaemic index is associated with decreased premenstrual symptoms in young Japanese women. *Nutrition* 2008; 24: 554-61.
10. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, Yamasaki M, Hayabuchi H, Goda T, Oka J, Baba K, Ohki K, Muramatsu K, Sugiyama Y. Total n-3 polyunsaturated fatty acid intake is inversely associated with serum C-reactive protein in young Japanese women. *Nutr Res* 2008; 28: 309-14.
11. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, the Japan Dietetic Students' Study for Nutrition and Biomarkers Group. Intake of water from foods but not beverages, is related to lower body mass index and waist circumference in humans. *Nutrition* 2008; 24: 925-32.
12. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C. Comparability of weighed dietary records and a self-administered diet history questionnaire for estimating monetary cost of dietary energy. *Environmental Health Insights* 2008; 1: 35-43.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
佐々木敏	総括	ルーベン大学大学院・平成6年・博士(医学)・疫学	東京大学大学院医学系研究科(疫学、予防医学、人間栄養学)	教授
田中茂穂	エネルギー	東京大学大学院教育学研究科・平成15年・博士(教育学)・健康教育学/健康科学	国立健康・栄養研究所(エネルギー消費量)	プロジェクトリーダー
由田克士	活用面との連携	東京農業大学農学部栄養学科・昭和62年卒・博士(医学) 博士(栄養学)	国立健康・栄養研究所(公衆栄養学)	プロジェクトリーダー
江崎治	マクロ栄養素	岐阜大学医学部・昭和52年卒・博士(医学)・内科学、栄養学、分子生物学	国立健康・栄養研究所(脂質栄養学)	プログラムリーダー
柴田克己	ミクロ栄養素(ビタミン)	京都大学大学院・昭和54年・博士(農学)・食品工学	滋賀県立大学(人間文化学部(ビタミン栄養学))	教授
森田明美	ミクロ栄養素(ビタミン)	京都大学大学院・平成6年・博士(医学)・衛生学	国立健康・栄養研究所(疫学・公衆衛生学)	プログラムリーダー
三宅吉博	文献検索	九州大学大学院医学系研究科・平成12年卒・博士(医学)・予防医学	福岡大学医学部(疫学、公衆衛生学)	准教授

研究課題 日本人の食事摂取基準の活用方法に関する検討
課題番号 H19-循環器等(生習)一般-003
主任研究者 (独)国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム プロジェクトリーダー
由田克士

1. 本年度の研究成果

本年度(研究2年目)は、主として次の3点について検討を行った。

1) 食事摂取基準の活用方法に関わる情報収集と分析

これまでに国内外から収集した食事摂取基準等の活用に関する情報を詳細に分析するとともに、別途、新たに米国、英国、韓国3か国における現状を各国の指導的な立場にある管理栄養士(登録栄養士)より以下のような情報を得ている。

米国の栄養士が栄養摂取基準(DRIs)を最もよく活用する場面としては、健康的な食事に関する個人のカウンセリングの場である。食事における栄養素摂取の妥当性の評価もしばしば行われる。DRIsは本来医療のために作成されたものではないが、個人の疾患で影響されない栄養素の目安量を提供する食事計画にも応用できる可能性があると考えられている。また、介護施設や学校のような集団の栄養摂取の計画や評価にも使用している。このような使用においては、グループ内での摂取の分布を考慮すべきである。ある人は大量の栄養強化食品や栄養補助食品の摂取により、栄養素の過剰摂取の副作用を生じるリスクの可能性があるので、摂取上限(ULs)の提示は摂取評価をしている栄養士にとっては有用なものとなっている。

英国の栄養摂取基準値(DRVs)は食品構成と食事供給に関する指針に科学的根拠を提供することを意図している。DRVを照合することによって科学的根拠は改良され、科学者は公表された研究によって、より詳細な批判的解釈を完全なものとするのが可能となった。しかし、一般において推奨される食品や栄養素等の摂取量に関しては、誤った使用や解釈が未だ明白な問題として残っている。目標とした食事についての評価を行うにあたって、DRVの使用は重要である。しかしながら、それら情報のより適時なアップデートも必要である。

韓国人の栄養摂取基準(KDRIs)は2005年に慢性疾患と栄養の過剰摂取の予防、韓国人の食事パターン、栄養摂取量、体位を考慮して栄養素ごとに基準値を設定した。KDRIsは平均必要量(EAR)、勧奨摂取量(RI)、充分摂取量(AI)、上限摂取量(UL)で構成されている。EARは栄養状態の適切性が判定できる栄養素を、RIはVitB1、B2、B6、葉酸、AIは炭水化物、脂肪、水分、食物繊維、3種のビタミンと7種の無機質、ULは大人の場合18種のビタミンと無機質、乳児期は大体AIを設定した。KDRIsは健康な個人や集団で食事計画と評価の活用を目標にしたが、給食では以前の韓国人の栄養所要量がKDRIsへと大きく変わりその活用が簡単ではなく策定側と活用側との協議、調整が不足である。また、国の制度として使うべき義務がなく、実際の給食現場等での活用は極めて少ない状況にある。

2) 食事摂取基準を用いた個人と集団に対する評価と計画

食事摂取基準を具体的に活用するパターンとしては、大きく「個人」と「集団」の各々に対する「評価」と「計画」の4つに大別されているが、具体的な活用方法を考えるには、対象者のライフステージや食事を摂取している場や環境の違いに分けて、その方向性や具体的な例示をしておくことが望まれる。そこで、以下のような整理を試みることにした。

まず、総論として、日本人の食事摂取基準の活用に関する基本的な方針(方向性)や適応する範囲(活用できる範囲)について整理する。次に各論として、対象となる「個人」を中心に位置づけ、ライフステージ別での活用(評価と計画)のあり方について整理すること。さらに集団を対象とした活用(評価と計画)を行う行政機関やさまざまな種類の特定給食施設等での活用(評価と計画)について具体例を交えて示す

ことが必要であろうと考えられる。

この際、留意しておかなければならない点としては、米国・カナダにおける DRIs の考え方をそのままの形で受け入れることが妥当であるのか、それともわが国のシステムや状況に応じて、考慮を加えるのかについて、コンセンサスを得る必要があると考えられる。

なお、これらについては、次期の「日本人の食事摂取基準（2010年版）（仮称）」が公表された時点での活用に関する基本的な考え方に応じた内容でなければならないことは言うまでもないことである。

3) 普及啓発に関して

次期日本人の食事摂取基準の普及啓発活動として、期待が高いのは書籍の発行と関連学会・職能団体等が主催する研修会の開催である。このうち、前者については、特に具体的な活用事例について解説されていることが理解を深めることにつながりやすいと考えられる。また、どのような示し方にするかによっても、理解の程度が異なると考えられるため、この点についての検討を行った。

一方、後者の研修会開催について、ニーズは高い反面で、主要な都市や県庁所在地などでの開催となることが多いため、ヘビーユーザーである管理栄養士等の勤務地によっては、会場へのアクセスが不便であったり、勤務に関わる時間的な制約等を強く受けることも多く、参加できる者が限定されてしまうことが予想される。このようなことから、各地域の拠点として保健所とそこに勤務する行政栄養士を積極的に活用した普及啓発のシステムについても確立しておき、現場で勤務する管理栄養士等が必ず何れかから新しい情報や適切な支援を受けることが出来る体制を構築しておくことが必要であるとの結論に至った。

2. 前年度までの研究成果

前年度（研究1年目）は、米国・カナダを中心とした最近の食事摂取基準の活用に関する考え方を関連の専門誌等から収集・整理し、論点を取りまとめた。同時に諸外国（米国、英国、韓国、フィンランド）における食事摂取基準等の活用に対する考え方や方針、職能団体としてのとらえ方、実際の現場等における栄養士の対応や問題点等についても広く情報の収集と分析を行いその概要を明らかとした。

また、全国の管理栄養士等 1,000 名を対象に日本人の食事摂取基準（2005年版）に関する理解度、活用度、学習方法、業務上の変化等に関するアンケート調査を実施した。さらに日本人の食事摂取基準（2005版）を活用した集団と個人の栄養調査データの評価方法についても検討した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

食事摂取基準に関連する学術論文や書籍等から得られる知見の大部分は、かなり整理されたものであり、一連の活用における問題点や矛盾点が反映されているとは考え難い。実際には各国の制度（システム）や従前からの政策的な課題が影響し、何れにおいても未だ発展途上の段階にあることが明らかとなった。

既述のような前年度（平成 19 年度）の研究成果を踏まえ、本年度（平成 20 年度）は、現在策定作業が進行している「日本人の食事摂取基準（2010年版）」（仮称）の審議状況を注視しながら、収集した情報を整理し、DRIs の基本的な考え方を尊重しながらも、本邦の制度や仕組みに合致する活用の考え方について、多角的な検討を行っている。さらに、どのような普及啓発活動を行えば、誤解なく情報を伝えることが出来るかについての方法論やその仕組みについても議論を重ねている。

今後の展開としては、米国・カナダにおける DRIs の考え方のみを重きを置かず、他国の動向にも留意しながら、わが国に応じた科学的根拠に基づく食事摂取基準の活用方法とその普及について検討する。

4. 倫理面への配慮

本研究に関しては、その性質上特別な倫理的配慮は必要ないと判断したが、研究1年目において全国の管理栄養士等に対して実施した郵送法による無記名のアンケート調査に関しては、独立行政法人国立健康・栄養研究所の研究倫理審査委員会においてその内容と実施方法について審査を受け承認を得ている。

5. 発表論文集

1) 関連論文

- 1) Yoneyama S , Miura K , Sasaki S , Yoshita K , Morikawa Y , Ishizaki M , Kido T , Naruse Y , Nakagawa H , Dietary intake of fatty acids and serum C-reactive protein in Japan. J Epidemiol. ; 17(3); 86-92 (2007)
- 2) Ishiwaki A , Yokoyama T , Fujii H , Saito K , Nozue M , Yoshita K , Yoshiike N , A statistical approach for estimating the distribution of usual dietary intake to assess nutritionally at-risk populations based on the Japanese new Dietary Reference Intakes (DRIs). J Nutr Sci Vitaminol ; 53; 337 -344, (2007)
- 3) Yoneyama S , Miura K , Itai K , Yoshita K , Nakagawa H , Shimmura T , Okayama A , Sakata K , Saitoh S , Ueshima H , Elliott P , Stamler J , Dietary intake and urinary excretion of selenium in the Japanese adult population: the INTERMAP Study Japan. Eur J Clin Nutr. ;62(3);1187-1193(2008)
- 4) Wakita Asano A , Miyoshi M , Arai Y , Yoshita K , Yamamoto S , Yoshiike N , Association between Vegetable Intake and Dietary Quality in Japanese Adults: A Secondary Analysis from the National Health and Nutrition Survey, 2003. J Nutr Sci Vitaminol. 54; 384-391,(2008)
- 5) 上田博子, 東山 綾, 岡山 明, 岡村智教, 奥田奈賀子, 由田克士, 上島弘嗣 他, 中年男性の肥満と脂肪エネルギー比率との関連～INTERMAP 日本における検討～日循予防誌 43,123-131(2008).

2) 学会発表

- 1) 由田克士、荒井裕介、野末みほ、石井美子、大野尚子、猿倉薫子, 食事摂取基準を考慮した栄養調査成績の評価に関する検討(第1報)－集団データにおける基本的な考え方－第54回日本栄養改善学会学術総会, 2007.09.21, 長崎市
- 2) 野末みほ、荒井裕介、石井美子、大野尚子、猿倉薫子、由田克士, 食事摂取基準を考慮した栄養調査成績の評価に関する検討(第2報)－個人データにおける基本的な考え方－第54回日本栄養改善学会学術総会, 2007.09.21, 長崎市
- 3) 石井美子、荒井裕介、野末みほ、大野尚子、猿倉薫子、由田克士, 食事摂取基準を考慮した栄養調査成績の評価に関する検討(第3報)－集団でのたんぱく質・脂質について－第54回日本栄養改善学会学術総会, 2007.09.21, 長崎市
- 4) 大野尚子、荒井裕介、野末みほ、石井美子、猿倉薫子、由田克士, 食事摂取基準を考慮した栄養調査成績の評価に関する検討(第4報)－集団におけるミネラル・ビタミンについて－第54回日本栄養改善学会学術総会, 2007.09.21, 長崎市
- 5) 猿倉薫子、荒井裕介、野末みほ、石井美子、大野尚子、由田克士, 食事摂取基準を考慮した栄養調査成績の評価に関する検討(第5報)－個人データにおける示し方－第54回日本栄養改善学会学術総会, 2007.09.21, 長崎市
- 6) 由田克士、荒井裕介、野末みほ, 日本人の食事摂取基準(2005年版)の活用状況と次期改定に際して望まれる活用方法理解のための取り組み 第55回日本栄養改善学会学術総会, 2008.09.07, 鎌倉市

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
由田 克士	研究の統括、情報収集、情報の取りまとめ	東京農業大学農学部栄養学科 昭和62年卒 博士(医学) 博士(栄養学)	独立行政法人 国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム 公衆栄養学	プロジェクトリーダー
山本 茂	栄養学全般の立場からの評価・分析、情報収集	徳島大学大学院 昭和50年修了 保健学博士	お茶の水女子大学生活科学部 公衆栄養学	教授
石田 裕美	栄養管理の立場からの評価・分析、情報収集	女子栄養大学大学院平成4年修了博士(栄養学)	女子栄養大学栄養学部 栄養管理学	教授
今枝奈保美	公衆栄養の立場からの評価・分析、情報収集	名古屋市立大学大学院システム自然科学研究科 平成15年修了博士(医学)	名古屋女子大学 家政学部食物栄養学科 公衆栄養学	准教授
荒井 裕介	栄養行政の立場からの評価・分析、情報収集	東京農業大学大学院 平成12年修了博士(農芸化学)	独立行政法人 国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム 公衆栄養学	研究員
森田 明美	医学・疫学・公衆衛生学視点からの調整・確認	京都大学大学院平成6年修了 医学博士	独立行政法人 国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム 疫学 公衆衛生学	プログラムリーダー
吉池 信男	医学・疫学・公衆衛生学視点からの評価・分析、情報収集	東京医科歯科大学 医学部・昭和62年卒	青森県立保健大学 健康科学部 栄養学科	教授
三浦 克之	医学・疫学・公衆衛生学視点からの評価・分析、情報収集	金沢大学大学院医学系研究科 平成5年修了 博士(医学)	滋賀医科大学 社会医学講座 公衆衛生部門 公衆衛生学	准教授
堤ちはる	小児を中心としたDRIs活用に関する検討	東京大学大学院医学系研究科保健学専門課程博士課程 昭和61年修了 保健学博士	社会福祉法人恩賜財団母子愛育会 日本子ども家庭総合研究所 母子保健研究部 保健栄養学	部長
佐々木 敏	医学・疫学・公衆衛生学視点からの評価・分析、情報収集	ルーベン大学・院 平成6年修了 医学博士	東京大学大学院 医学系研究科 公共健康医学専攻 疫学保健学講座 疫学	教授
柴田 克己	日本人を対象とした介入試験、血液・尿・母乳の栄養素分析結果等からのアドバイス	京都大学・院 昭和54年修了 農学博士	滋賀県立大学 人間文化学部 生活文化学科 人間文化学	教授

研究課題	日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究－ 微量栄養素と多量栄養素摂取量のバランスの解明－
課題番号	H19-循環器等（生習）- 一般-004
主任 研究者	（所属施設・職名）滋賀県立大学・教授 （氏 名）柴田 克己
<p>1. 本年度の研究成果</p> <p>寿命の限界まで若年成人の体力と美貌を維持して生きたいという望みに近づけるために、<u>食事摂取基準の精度を向上させること</u>および食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築を目的とし、下記の10項目の課題を実験という手段で解決している。3年計画の2年目の成果を記載する。</p> <p>① 乳児の微量栄養素必要量の検討。成果：報告値が著しく異なるビタミンD、B₆、B₁₂に関して検討した結果、DとB₆に関しては差異が認められた原因を特定できた。B₁₂は未だ不明であり、検討中。</p> <p>② 微量栄養素の栄養評価の生体指標の創出と評価。成果：昨年度の成果の活用として、自由に生活している小学生、大学生および高齢者の24時間尿を分析して、ビタミンの栄養評価を試みた。尿を用いるミネラル栄養の評価を開始した。</p> <p>③ 70歳以上の微量栄養素の必要量の検討。成果：正確な4日間連続食事調査と最終1日尿から評価した結果、現在の食事摂取基準の考え方を肯定するものであった。</p> <p>④ エビデンスのある成人（18歳～69歳）からエビデンスのない年齢区分（1～17歳）と高齢者（70歳以上）への微量栄養素の外挿法の検討。成果：施設入居高齢者のビタミン摂取量と血液中の含量との関係を調べ、若年成人と比較検討した。</p> <p>⑤ 妊婦の微量栄養素必要量の算定方法の統一化。成果：妊婦の栄養素摂取量と尿中の栄養素排泄量との関係を調査中である。</p> <p>⑥ 授乳婦の微量栄養素必要量の算定方法の統一化。成果：{（哺乳量×栄養素濃度）÷相対生体利用率}で求めることにした。</p> <p>⑦ 代表的な1日の食事で摂取される微量栄養素の相対生体利用率の検討。成果：8種類のビタミンの相対生体利用率（遊離型ビタミンに対する食事性ビタミンの活性比率）を算出した。ミネラルについても検討を開始した。</p> <p>⑧ 微量栄養素の必要量をエネルギーあるいは多量栄養素当たりで示す表示方法の検討。成果：パントテン酸の必要量は脂質摂取量当たりで示した方が適切である。</p> <p>⑨ 有事における栄養素必要量の変動と回避に必要な栄養素量の検討。成果：先行実験としてラットを利用して、絶食時、アルコール多飲時、エネルギー代謝亢進時の栄養素必要量を検討した。</p> <p>⑩ 微量栄養素の上限量に代わる指標の創出：成果：先行実験としてラットを使用して検討した。異化代謝応答の変動を指標とした「異化代謝飽和値」を求めた。</p> <p>①平成20年度：1回開催（12月23日滋賀県立大学）</p>	

2. 前年度までの研究成果

①エビデンスの乏しい栄養素の資料を，実験を通じて得ることに関する成果として，食事中の微量栄養素の利用効率を測定する方法の開発を行い，日本人が1日に摂取する微量栄養素の利用効率を明らかにした（発表論文集1など）．母乳量（発表論文集2），データが乏しいあるいは存在しなかった微量栄養素含量データ（発表論文集7など）を得た．上限量の算出に関わるデータ（業績4など）を得た．

②摂取した栄養素の妥当性，つまり，摂取した栄養素をどの程度ヒトが利用できたかを評価する実用的な方法の創出に関する成果として，尿中の栄養素あるいはそれらの異化代謝産物量を正確に測定し，その値から栄養素摂取量を正確に推定する，さらに生体情報に基づいて栄養状態を予知する方法論を構築しつつある（発表論文集3,6,8,9など）．

③生活習慣病の一次予防のためのエビデンス，つまり，多量栄養素の代謝潤滑油となる微量栄養素の多量栄養素当たりの必要量に関する科学的根拠を得ることに関する成果として，発表論文集5,10などがある．

④普及活動に関する成果として，2回開催（1. 10月28日滋賀県立大学交流センター，② 2月16日大阪科学技術センター）した．

さらに，文献班と活用班との連携を図るために，年2回以上の研究班会議を開催し，文献班と活用班の業績（11-14）にも貢献した．

3. 研究成果の意義及び今後の発展

① 食事摂取基準の精度が向上し，国民が望む，寿命の限界まで若年成人の体力と美貌を維持できるための栄養素摂取量を提言することができる．

② 食品の好ましくない作用を科学的な方法で正確に調べることにより，食品の安全性を向上させることができる．

③ 普及活動を通じて，国民が食品の好ましくない情報を理解し，危険度を判断できる能力を得ることができ，食品の安心に寄与することができる．

4. 倫理面への配慮

本研究は，各研究施設の倫理委員会規定に従って実施する．験者は，被験者に対して，あらかじめ実験の主旨，方法，実験に参加することの不利益，苦痛を説明し，被験者の自由意志でいつでも実験から離脱できることを文書で保証した後，文書による被験者の実験参加同意を得て研究を実施する．取得されたデータは，基本的には全被験者の傾向を求めようとする処理にかけられる．また，個人名は研究者が管理し，データの管理は記号により行う．

5. 発表論文集

発表論文多数のため2008年分の主要な論文のみ掲載

- 1 福渡努，柴田克己．遊離型ビタミンに対する食事中的B群ビタミンの相対利用率．*日本家政学雑誌*，59，403-410．
- 2 廣瀬潤子，遠藤美佳，長尾早枝子，水島香苗，成田宏史，柴田克己．日本人母乳栄養児（0～5か月）の母乳量．*日本哺乳学会誌*，2，23-28
- 3 Fukuwatari T, **Shibata K**. Urinary water-soluble vitamin and their metabolites contents as nutritional markers for evaluating vitamin intakes in young Japanese women. *J Nutr Sci*

- Vitaminol*, **54**, 223-229.
- 4 葉酸の大量摂取が幼若ラットの成長と水溶性ビタミン排泄におよぼす影響. *日本食品衛生学会誌*, **49**, 51-55.
 - 5 Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, Kamao M, Ozaki R, Tanaka K, **Okano T.** "Low Plasma Phylloquinone Concentration Is Associated with High Incidence of Vertebral Fracture in Japanese Women", *J Bone Miner Metab*, **26**,79-85.
 - 6 Nakamura K, Tsugawa N, Saito T, Ishikawa M, Tsuchiya Y, Hyodo K, Maruyama K, Oshiki R, Kobayashi R, Nashimoto M, Yoshihara A, Ozaki R, **Okano T.** "Yamamoto M. Vitamin D status, bone mass, and bone metabolism in home-dwelling postmenopausal Japanese women: Yokogoshi Study." *Bone*, **42**, 271-277.
 - 7 **Yoshida M**, Takada A, Hirose J, Endô M, Fukuwatari T, Shibata K. Molybdenum and Chromium Concentrations in Breast Milk from Japanese Women. *Biosci Biotech Biochem* **72**, 2247-2250.
 - 8 塩川真人、水谷泰輔、吉田宗弘. アミノ酸誘導体化キットとガスクロマトグラフィー-質量分析を用いたセレン強化食品中の含セレンアミノ酸の同定、*微量栄養素研究*、**25**、印刷中.
 - 9 Tamaki J, Ikeda Y, **Morita A**, (他 3 人); Which element of physical activity is more important for determining bone growth in Japanese children and adolescents: the degree of impact, the period, the frequency, or the daily duration of physical activity? *J Bone Miner Metab*, **26**, 66-72.
 - 10 **Morita A**, Ohmori Y, Suzuki N, (他 7 人); Anthropometric and Clinical Findings in Obese Japanese: The Saku Control Obesity Program (SCOP). *Anti-Aging Med*, **5**, 13-16.
 - 11 Murakami K, **Sasaki S**, Takahashi Y, Uenishi K, Watanabe T, Kohri T, Yamasaki M, Watanabe R, Baba K, Shibata K, Takahashi T, Hayabuchi H, Ohki K, and Suzuki J. Dietary glycemic index is associated with decreased premenstrual symptoms in young Japanese women. *Nutrition*, **24**, 554-561.
 - 12 Murakami K, **Sasaki S**, Takahashi Y, Uenishi K, Watanabe T, Kohri T, Yamasaki M, Watanabe R, Baba K, Shibata K, Takahashi T, Hayabuchi H, Ohki K, Suzuki J. Sensitivity and specificity of published strategies using urinary creatinine excretion to identify incomplete 24-h urine collection using the *p*-aminobenzoic acid check method as reference. *Nutrition*, **24**, 16-22
 - 13 Wakita Asano A, Miyoshi M, Arai Y, **Yoshita K**, Yamamoto S, Yoshiike N. Association between Vegetable Intake and Dietary Quality in Japanese Adults: A Secondary Analysis from the National Health and Nutrition Survey, 2003. *J Nutr Sci Vitaminol*, **54**,384-391.
 - 14 上田博子, 東山 綾, 岡山 明, 岡村智教, 奥田奈賀子, 由田克士, 上島弘嗣 他, 中年男性の肥満と脂肪エネルギー比率との関連~INTERMAP 日本における検討~*日循予防誌*, **43**,123-131.

6. 研究組織				
①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤所属機関における職名
柴田克己	統括. 水溶性ビタミンと微量元素との関係(水溶性ビタミンの解析). 多量栄養素とB群ビタミンとの関係.	京都大学・院 昭和54年 農学博士 食品工学	滋賀県立大学 人間文化学 (滋賀県立大学)	教授
岡野登志夫	脂溶性ビタミンとミネラルとの関係	大阪大学・院 昭和49年 薬学博士 薬学	神戸薬科大学 栄養生化学 (神戸薬科大学)	教授
吉田宗弘	水溶性ビタミンと微量元素との関係(微量元素の解析)	京都大学・院 昭和56年 農学博士 医学博士 食品工学	関西大学 食品工学 (関西大学)	教授
森田明美	高齢者の微量栄養素摂取状況の調査	京都大学・院 平成6年 博士(医学) 衛生学	国立健康・栄養研究所 予防医学, 公衆栄養学 (国立健康・栄養研究所)	プロジェクトリーダー
佐々木敏	食事摂取基準の文献レビュー班からのアドバイス	ルーベン大学・院 平成6年 医学博士 医学	東京大学大学院 栄養疫学 (東京大学大学院)	教授
由田克士	食事摂取基準の活用班からのアドバイス	東京農業大学 昭和62年 博士(医学) 博士(栄養学) 公衆栄養学	国立健康・栄養研究所 栄養学 (国立健康・栄養研究所)	プロジェクトリーダー

研究課題 エネルギー必要量推定法に関する基盤的研究

課題番号 H18—循環器等(生習)—一般—041

主任研究者 (所属施設・職名) (独) 国立健康・栄養研究所・健康増進プログラム
エネルギー代謝プロジェクトリーダー
(氏 名) 田中 茂穂

1. 本年度の研究成果

本年度は、昨年度までの基礎的な成果に基づき、日常生活での調査を中心に分析を進めている。

1) DLW 法および各種簡便法による日常生活のエネルギー消費量の測定

様々な生活習慣をもつ対象者において、日常生活におけるエネルギー消費量を二重標識水 (DLW) 法で測定するとともに、各種質問紙法 (IPAQ、JALSPAQ など) や歩数、加速度計法でのエネルギー消費量の評価、食事調査によるエネルギー摂取量の評価もあわせて実施した。それらのデータを分析したところ、

①IPAQ では、特に活動的な人以外における身体活動量の評価は困難である (Ishikawa-Takata et al., 2008)

②JALSPAQ を用いると、これまでの海外の質問紙に関する報告と比べて推定精度は高いが、食事摂取基準のように身体活動レベル別に3区分するには限界がある

③加速度計法の改善により、これまでみられた身体活動レベル・エネルギー消費量の過小評価が大きく改善された (田中, 2008; Yamada et al., 2008)

④DHQ (食事調査) では、エネルギー消費量を過小評価する傾向がみられる (Ohkubo et al., 2008) といった結果が得られた。

2) 運動基準・指針における身体活動量の評価法

昨年度開発した、様々な身体活動の強度を従来より正確に評価できる3次元加速度計を基準として、歩数法や質問紙法を用いた日常生活における身体活動量 (“エクササイズ” =メッツ・時/週) 評価法を検討している。①歩数は、エクササイズと相関がみられるが、歩行以外の活動もエクササイズに寄与していることや、②男性より女性の方が少ない歩数で23エクササイズが達成できるなど対象特性による違いがあること、などが明らかとなった。

2. 前年度までの主な研究成果

1) 日常生活に利用可能な身体活動評価法に関する実験的な検討

日常生活でよくみられる15種類の身体活動 (“運動” 以外の “生活活動” を含む) について、マスクを装着して約80名の成人男女を対象に呼気ガス分析を行い、加速度計による活動強度推定の妥当性の検討、および新たな推定式の作成も行った。その結果、従来の方法では、歩行以外の活動を十分に評価できないこと、歩行と歩行以外の活動を判別する方法によって、活動強度の推定精度が飛躍的に改善されることが明らかとなった。後者の方法は、運動基準の評価法の妥当基準にも使用可能である。

2) 基礎代謝量の変動要因および推定法の検討

現在用いられている「体重当たりの基礎代謝基準値」は、標準的な体格の者にしかあてはまらない。そこで、基礎代謝量の実測値を用いて、体重・年齢等からの簡便な推定式の妥当性を比較した。その結果、基礎代謝基準値や国際的に用いられている推定式では推定誤差が大きいこと、我々の開発した推定式 (Ganpule et al., 2007) が最も推定精度が優れていることなどが明らかとなった。

3) 身体活動による代謝亢進の影響

一般に、加速度計法や質問紙等から推定したエネルギー消費量は、DLW 法により実測した値より小さくなる。また、活動後の代謝亢進は、アメリカ/カナダの DRI においてのみ、活動時のエネルギーの+15%として考慮することとなっている。そこで、日常生活のように、中強度以上の活動を高頻度で断続的に入れ

た24時間の生活をヒューマンカロリーメーターで再現し、活動後の代謝亢進の影響がどの程度みられるか検討した。その結果、代謝亢進が総エネルギー消費量に占める影響は1%程度と小さく、総エネルギー消費量を考える上では無視できるレベルであった (Ohkawara, et al., 2008)。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

「日本人の食事摂取基準 (2005年版)」において、エネルギー必要量は、DLW法の結果に基づいて大幅に修正された。しかし、1) 身体活動レベルの実用的な設定法や2) エネルギー必要量の推定法、3) 個人における基礎代謝の推定法などに課題を残した。「日本人の食事摂取基準」は、日本の栄養行政はもちろん、栄養学に関連する様々な分野においても基準となるものである。そこで、上記のような問題を解決し、エネルギー必要量の推定法を確立することが本研究のねらいである。

最近では、客観的で侵襲性が小さく、より正確な方法であるDLW法により、エネルギー消費量を求めることができるようになった。ただし、DLW法は、非常に高価で測定が容易でない上、エネルギー消費量や身体活動の構成要素については全く情報を提供しない。「日本人の食事摂取基準 (2005年版)」では、日本人成人における標準値を提供するためのデータは提供できたが、実用上必要な推定法などの点で課題を残した。そこで、質問紙法などによる身体活動内容との対比が重要となってくる。本研究により、簡便な方法から、正確で客観的な方法にいたるまで、身体活動レベルの多段階にわたる評価法を確立する。

また、「健康づくりのための運動基準 2006」における、標準化された身体活動量 (メッツ・時=エクササイズ。運動だけでなく、家事や余暇における中強度以上の生活活動を含む) の評価法も提供する。「加速度計による評価法の検討」は、総エネルギー消費量の簡便かつ正確な推定に用いることができると同時に、“エクササイズ”のような中強度以上の身体活動量の評価における妥当基準ともなる。エネルギー必要量推定においてはDLW法を、エクササイズについては最も優れた加速度計を妥当基準に、推定法を確立して予定である。

これらにより、食事摂取基準の改定に貢献するとともに、栄養学関連の研究に必要なツールを提供する。その結果、様々な給食施設や研究機関等において、エネルギー必要量や日常の身体活動量を、従来より正確で、一定の精確度に基づいて標準化された方法で評価できるようになることが期待される。

4. 倫理面への配慮

本研究は、疫学研究に関する倫理指針 (文部科学省・厚生労働省) に則り、国立健康・栄養研究所研究倫理審査委員会疫学研究部会の許可を得て実施している。測定に関しては、特に危険性はないが、研究や測定の意義、測定実施に際しての不利益の可能性、被験者としての権利の擁護などについて、初回調査時に被験者に対して十分に説明し、文書によるインフォームドコンセントおよび署名を得る。以上の手続きについては、「ヘルシンキ宣言」その他の倫理基準に従う。また、個人情報の保護等について、最大限の倫理的な配慮を払うこととする。

5. 発表論文集 (※発表論文多数のため2008年分のみ掲載)

田中茂穂 (研究代表者)

田中茂穂: 日常生活における生活活動評価の重要性. 日本公衛誌. 2008; 55: 474-477.

Ohkawara K, Tanaka S, Ishikawa-Takata K, Tabata I. 24 hour analysis of elevated post-physical activity energy expenditure in a metabolic chamber: impact on models of daily total energy expenditure. Am J Clin Nutr. 2008; 87: 1268-1276.

Tanaka S, Ohkawara K, Ishikawa-Takata K, Morita A, Watanabe S. Accuracy of predictive equations for basal metabolic rate and the contribution of abdominal fat distribution to basal metabolic rate in obese Japanese people. Anti-Aging Med. 2008; 5: 17-21.

高田和子 (研究分担者)

Ishikawa-Takata K, Tabata I, Sasaki S, Rafamantanantsoa HH, Okazaki H, Okubo H, Tanaka S, Yamamoto S, Shirota T, Uchida K, Murata M. Physical activity level in healthy free-living Japanese estimated by doubly labelled water method and International Physical Activity Questionnaire. Eur J Clin Nutr. 2008; 62: 885-891.

山本祥子, 高田和子, 別所京子, 谷本道哉, 宮地元彦, 田中茂穂, 戸谷誠之, 田畑泉. ボディビルダーの基礎代謝量と身体活動レベル. 栄養学雑誌. 2008; 66: 195-200.

宮地元彦 (研究分担者)

Usui C, Takahashi E, Gando Y, Sanada K, Oka J, Miyachi M, Tabata I, Higuchi M. Resting energy expenditure can be assessed by dual-energy X-ray absorptiometry in women regardless of age and fitness. Eur J Clin Nutr. 2008; Epub ahead of print.

Cao ZB, Miyatake N, Higuchi M, Ishikawa-Takata K, Miyachi M, Tabata I. Prediction of VO₂max with daily step counts for Japanese adult women. Eur J Appl Physiol. 2008; Epub ahead of print.

佐々木敏 (研究分担者)

Okubo H, Sasaki S, Rafamantanantsoa HH, Ishikawa-Takata K, Okazaki H, Tabata I. Validation of self-reported energy intake by a self-administered diet history questionnaire using the doubly labeled water method in 140 Japanese adults. Eur J Clin Nutr. 2008; 62: 1343-1350.

Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, Yamasaki M, Hayabuchi H, Goda T, Oka J, Baba K, Ohki K, Kohri T, Watanabe R, Sugiyama Y. Misreporting of dietary energy, protein, potassium and sodium in relation to body mass index in young Japanese women. Eur J Clin Nutr. 2008; 62: 111-118.

内藤義彦 (研究分担者)

Yamada Y, Yokoyama K, Noriyasu R, Osaki T, Adachi T, Itoi A, Naito Y, Morimoto T, Kimura M, Oda S. Light-intensity activities are important for estimating physical activity energy expenditure using uniaxial and triaxial accelerometers. Eur J Appl Physiol. 2008; Epub ahead of print.

内藤義彦: 公衆衛生分野において運動・身体活動をどう考えるか. 日本公衛誌. 2008; 55: 186-188.

6. 研究組織

① 研究者名	② 分担する研究項目	③ 最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④ 所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤ 所属機関における職名
田中茂穂	研究の統括 加速度計による 評価法の検討	東京大学大学院教育学研究科・1993年・博士 (教育学)・健康教育学/健康科学	独) 国立健康・栄養研究所健康増進 プログラム/健康科学 (独) 国立 健康・栄養研究所	エネルギー代謝プ ロジェクトリーダ ー
高田和子	二重標識水法に よる測定/加速度 計による評価	女子栄養大学大学院・1987年・博士(栄養 学)・栄養生理学	(独) 国立健康・栄養研究所健康増 進プログラム/栄養生理学・健康科 学 (独) 国立健康・栄養研究所	上級研究員
宮地元彦	基礎代謝量の変 動要因	鹿屋体育大学大学院・1990年・博士(体育科 学)・体育学	(独) 国立健康・栄養研究所健康増 進プログラム/体育学 (独) 国立 健康・栄養研究所	運動ガイドライン プロジェクトリー ダー
佐々木敏	調査計画の設定/ 食事調査の誤差 要因	ルーベン大学大学院・1994年・博士(医学)・ 疫学	東京大学大学院医学系研究科/栄養 疫学(東京大学大学院)	教授
内藤義彦	質問紙法による 身体活動レベル の評価法	大阪大学医学部・1980年・博士(医学)・公 衆衛生学	武庫川女子大学 生活環境学部/公 衆衛生学、疫学、予防医学、体力医 学(武庫川女子大学)	教授
海老根直之	日常生活におけ る身体活動量の 測定	筑波大学体育科学系・2002年・博士(学術)・ 体育学	同志社大学スポーツ健康科学部/体 育学・公衆衛生学(同志社大学)	専任講師

平成21年2月9日(月)

(13:42~14:34)

座長
中村 丁次／神奈川県立保健福祉大学保健福祉学部長

研究課題：食事バランスガイドを活用した栄養教育・食環境づくりの手法に関する研究

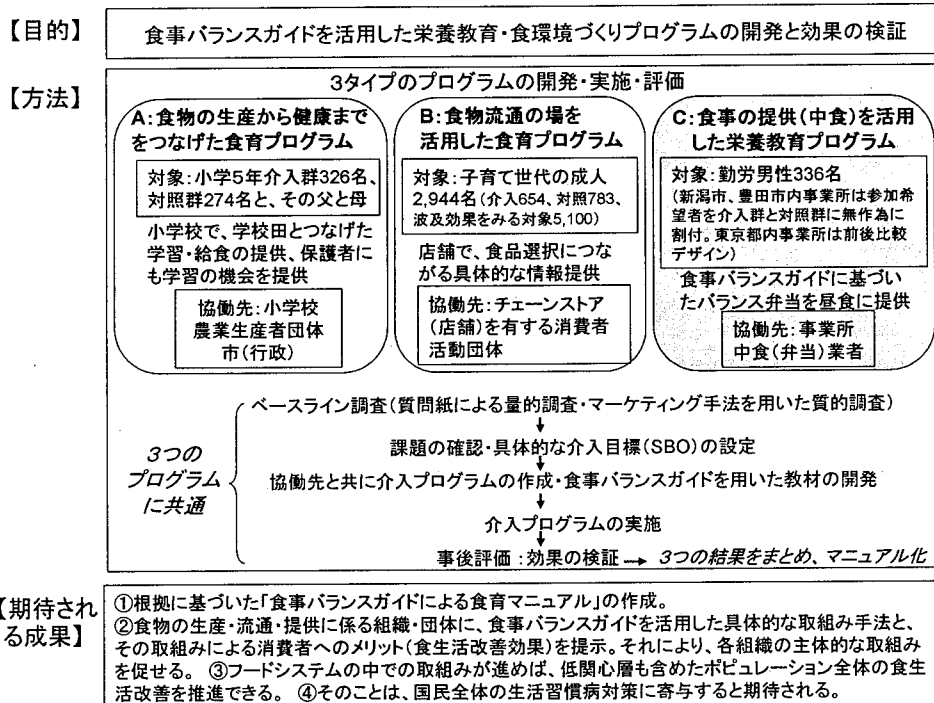
課題番号：H18-循環器等（生習）- 一般 - 039

主任研究者 女子栄養大学 教授 武見ゆかり

1. 本年度の研究成果

食育基本法が施行され、医療制度改革が進む中、食育及び生活習慣病の予防を国民運動として展開し、バランスのとれた食生活の定着を図ることの重要性が示されている。食事バランスガイドは、健康づくりのために「何を、どれだけ、食べたらいいか」の基本を示すツールとして作成された。本研究の目的は、食事バランスガイド活用の重点対象層とされる子育て世代と勤労男性を対象に、食事バランスガイドを活用した栄養教育プログラムを開発・実施し、その効果を検証することである。

本研究では、以下に示す3つのプログラムを開発・実施し、その効果検証を行ってきた。プログラムA：学校を拠点とした小学生と保護者への食育、プログラムB：一般住民の主たる食物入手の場であるスーパーマーケットでの食育、プログラムC：職域の肥満男性を対象に食事バランスガイドに基づいた「バランス弁当」と健康・食情報を定期的に提供する栄養教育プログラム、である。3プログラムの効果測定項目と方法は原則統一して実施した。



本年度の研究成果は、Cプログラムを中心に述べる。

対象は、新潟市役所職員、豊田市内生協職員、東京都内民間企業の3事業所の肥満勤労男性(BMI25以上又は腹囲85cm以上のいずれか、又は両方に該当する者)である。新潟市役所、豊田市内生協の20-50歳の男性職員の参加希望者を介入群(新潟市70名、豊田市66名)と対照群(新潟市70名、豊田市67名)に無作為に割付けた(豊田市は並行法、新潟市は交差法)。都内の事業所は職場の方針で、参加を希望した一部非肥満者を含む従業員63名(うち肥満者が41名)の前後比較デザインとした。介入群には、平成19年9月から11月末までの3ヶ月間(12週間)食事バランスガイドに基づく「バランス弁当」を

週3回、栄養・健康情報のメッセージカードを毎回添えて提供した。19年度に実施したベースライン時（19年7月）及び介入直後（12月）の質問紙調査及び身体計測の結果から、3ヶ所すべてで事前から直後への体重減少或いは体重増加抑制の効果がみられていた。

今年度は、プログラムの継続的な効果を明らかにするため、介入終了8ヶ月後（ベースライン時の1年後、平成20年7月）に質問紙調査及び身体計測を実施した。新潟市では、対照群に対し、平成20年9月から11月まで、バランス弁当とメッセージカードの提供を実施し、その後の最終調査（4回目）を12月初旬に実施中である。

豊田市内生協の結果（追跡率 介入群73%、対照群78%）、介入群では、ベースライン時と比較して、介入直後（ $79.6 \pm 10.4 \rightarrow 78.8 \pm 10.5 \text{kg}$; $P < 0.01$ ）および8ヶ月後（ $79.6 \pm 10.4 \rightarrow 78.3 \pm 9.6 \text{kg}$; $P < 0.01$ ）ともに有意な体重減少が見られた。しかし、介入直後にみられていた対照群との有意差は（ $P = 0.04$ ）、8ヶ月後では認められなかった（ $P = 0.25$ ）。腹囲は介入群のみ8ヶ月後（ $94.2 \pm 8.3 \rightarrow 93.0 \pm 8.6 \text{cm}$; $P < 0.01$ ）に有意な減少がみられたが、群間差はなかった。8か月後の食行動では、1食当たりの適量とバランスの理解、栄養成分表示の利用、バランス弁当の購入頻度について、介入群のみに有意な改善が認められた。本プログラムのねらいである「1食当たりの適量把握」は介入終了後も維持されており、わずかな体重減少ながらも、その維持につながっていることが示唆された。

都内企業の結果では、肥満者において介入直後（ $n = 32$ （追跡率78%）、 $77.3 \pm 9.1 \rightarrow 76.4 \pm 8.5 \text{kg}$; $P < 0.038$ ）および8ヶ月後（ $n = 24$ （追跡率58.5%）、 $77.4 \pm 10.2 \rightarrow 76.0 \pm 9.0 \text{kg}$; $P < 0.036$ ）ともに有意な体重減少がみられた。腹囲でも8ヶ月後に有意な減少（ $92.4 \pm 6.6 \rightarrow 91.1 \pm 5.9 \text{cm}$; $P = 0.02$ ）がみられた。「1食当たりの適量把握」の認識ができた者に、介入直後の体重、8ヶ月後の体重及び腹囲で有意な減少がみられた。

また、Cプログラムで開発したバランス弁当について、食品関連産業の中で波及効果がみられた。すなわち、「バランス弁当」は、食事バランスガイドに基づき、エネルギー量700kcal、主食2つ（SV）、副菜2つ（SV）、主菜2つ（SV）を基本としたが、新潟市では、介入対象者から弁当の市販化の要望が多く、さらに市販化希望の弁当業者が出現したため、弁当業者や給食施設での活用を目的としたバランス弁当のレシピ集「弁当革命」を作成した。それが20年11月中旬に新聞で紹介され、レシピ集の入手希望や問い合わせが約30件あった。11月28日～12月15日にはコンビニエンスストア1社県内337店舗、スーパーマーケット4店舗で、本研究をふまえたバランス弁当が販売されている。

弁当と一緒に配布したメッセージカードは、最新の科学的根拠に基づき、体重減少を目的とした食事バランスガイドの活用法（各料理区分からの料理選択の注意点、アルコールや菓子など「ヒモ」のとり方、など）に加え、メタボリックシンドロームの概念、エクササイズガイドの活用法など36種類の情報カードからなる。今年度、3ヶ所の介入対象者にカードの内容や表現などについてフォーカスグループインタビューを実施し、その解析結果をふまえ、タバコや歯科と食事の関連を含めた約50種類からなる改訂版を作成した。

2. 前年度までの研究成果

18年度・19年度を中心に実施したA、Bプログラムの研究成果の概要は以下のとおり。

Aプログラムでは、新潟市内の小学校7校を、学校単位で無作為に、「食事バランスガイド」を教材とする健康学習群（4校）と環境学習群（3校）に割付け、18年9月に事前調査、10～11月に介入、平成19年1月に介入直後の事後調査、9月に1年後調査を実施し、3時点の

調査に全て回答した児童、健康学習群141名、環境学習群85名を解析した結果、本プログラムは児童の食物摂取において食事バランスガイドのヒモ部分にあたる飲料類の摂取を減少させ、その効果は1年後も持続していることが明らかになった。これをふまえ、20年度には新潟市内の小学校114校への普及のために、栄養教諭、学校栄養職員、行政栄養士を対象として、平成20年8月に新潟市市役所で研修会を実施し、参加者約100名を得た。

Bプログラムでは、生協のスーパーマーケット型店舗において食事バランスガイドを活用した食情報提供を実施し、その介入効果を、店舗利用者の1年後の食態度・食行動・食物摂取内容等の変化、及びPOSデータから検証した。18年8月（ベースライン）と、19年2月（介入直後）、及び1年後の調査すべてに回答の得られた者のうち、子育て世代である30歳代から50歳代の者、介入店舗群292名（男性80、女性212）、比較店舗群372名（男性111、女性261）を解析した結果、女性では、介入店舗群だけに食態度・食行動・食物摂取内容で有意な望ましい変化が複数みられ、本プログラムの介入効果が示唆された。しかしながら、男性では介入店舗群だけの変化はほとんどみられなかった。また、20年度、介入及び比較店舗のID-POSデータを用いて対象者の購買行動を分析した結果、情報提供により青果物の消費が増加し、かつ、その効果は時間的に減少していくことが明らかになった。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

Cプログラムでは、男性肥満者の減量に、食事バランスガイドに基づいた1食量の体験学習とそれに対応した情報提供の有効性が示唆された。この結果は、20年度より実施される特定健診・保健指導の情報提供、及び動機づけ支援における食事バランスガイドの具体的な活用方法の提案につながると考える。また、本プログラムで開発した「メタボリックシンドローム予防のための食事バランスガイドの活用」に焦点を当てたメッセージカードも、特定健診・保健指導の教材としての活用が期待できよう。さらには、本研究がきっかけとなって新潟市で食品関連事業者の主体的な取り組みを促したように、食品産業に対し健康づくりの取り組みへの具体的な提案につながると期待される。

4. 倫理面への配慮

「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し、個人特定情報とデータは切り離して管理し、個人情報情報の漏洩、不正アクセスを防ぐ対策をとってきた。対象者に対し、研究の主旨・方法等を文書あるいは口頭で説明し、書面によるインフォームド・コンセントを得た。以上の手続きについて、主任研究者が所属する学校法人香川栄養学園に設置された実験研究に関する医学倫理委員会による審査を受け承認を得た。

5. 発表論文集

- ・ 武見ゆかり：ソーシャルマーケティングの視点からみた食育-コープ店舗における子育て世代への「食育」における活用事例-、母子保健情報 2007;56:103-8.
- ・ Yoshiike N, Hayashi F, Takemi Y, et al. A new food guide in Japan: the Japanese food guide Spinning Top. Nutr Rev 2007;65:149-54.
- ・ 武見ゆかり, 澤田樹美:食育とメタボリックシンドロームの予防、労働の科学 2007;62:221-5
- ・ 香取輝美、大久保公美、武見ゆかり他：勤労者の1食の適量把握の認識と食知識・態度・行動の関連、日本健康教育学会誌 2008;16 特別号:118-9.

6. 研究組織

①研究者名	②分 担 す る 研 究 項 目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機関 における 職名
武見ゆかり	総括, 及び食物流通の場を 活用した介入プログラ ムの開発・評価	女子栄養大学大学院栄養学 研究科修士課程・1988 博士(栄養学) 実践栄養学	女子栄養大学 栄養学部 食生態学	教授
佐々木 敏	介入デザイン的设计・進 行管理、及び食物摂取状 況の診断・評価	大阪大学大学院医学研究科 博士課程, ルーベン大学大 学院医学研究科博士課程・ 1994 医学博士・医科学	東京大学大学院 医学系研究科 公共健康医学専攻疫学保健 学講座社会予防疫学分野 栄養疫学	教授
村山 伸子	食物の生産から健康ま でをつなげた介入プロ グラムの開発・評価	東京大学大学院医学系研究 科博士課程・1998 博士(保健学) 国際保健学	新潟医療福祉大学 医療技術学部 公衆栄養学	教授
松月 弘恵	食事の提供(中食)を活 用した勤労者への介入 プログラムの開発・評価	日本女子大学大学院・1995 修士(家政学) 給食経営管理論	東京家政学院大学 家政学部 給食経営管理論	准教授
岡田加奈子	行動科学理論に基づく 介入プログラムの開 発・評価(健康教育の視 点から)	東京大学大学院教育学研究 科修士課程・1989 博士(保健学) 学校健康教育学	千葉大学 教育学部 学校健康教育学	准教授
福田 吉治	ソーシャルマーケティ ングの方法論を用いた プログラムの開発・評価	熊本大学大学院医学研究 科・1998 医学博士 公衆衛生学	山口大学医学部 健康推進医学・公衆衛生学	教授
中嶋 康博	フードシステムの視点 からのプログラム開 発・経済評価	東京大学大学院農学系研究 科博士課程・1989 農学博士 農業経済学	東京大学大学院 農学生命科学研究科 農業経済学	准教授
大久保公美	データの管理、 及び食事バランスガイ ドを活用した食事診断 結果票(教材)の開発	徳島大学大学院 栄養学研究科・2003 栄養学修士 栄養学	女子栄養大学 栄養学部 公衆栄養学	助教

研究課題 保健・医療サービス等における栄養ケアの基盤的研究
課題番号 H19—循環器—005
主任研究者 (聖徳大学 准教授)
(須 永 美 幸)

1. 本年度の研究成果

近年の予防重視型の保健・医療・福祉において栄養指導や栄養ケアを担う人材である管理栄養士の質の確保を図ることが喫緊の課題となっている。本研究は、管理栄養士の教育養成及び生涯教育(指導者育成を含めて)の体制、望ましい栄養ケア体制について国内外の状況を把握するとともに具体的な課題や将来像を明らかにし、質の高い栄養ケア提供のためのマンパワー確保等の基盤整備を目的とする。

3年継続研究の2年目は、保健サービスにおける栄養ケアのための管理栄養士業務の体制及び業務時間等の実態調査を計画し、医療サービスにおける人材育成体制について実態調査を行い、求められる知識・技能等及び必要数の基盤整備のためのニーズを明らかにする。また、1年目の諸外国における栄養専門職の教育体制に関する研究成果に基づき、栄養ケアの先進的な取り組みを行ってきた米国、英国及び豪州における事例を報告する。

1) 保健サービスにおける業務体制

(1) 保健サービスにおける業務実態把握のための様式案の作成

平成19年度、厚生労働省が実施した行政栄養士調査を活用し、管理栄養士の業務内容とその役割、業務量案分について解析した。その結果、業務量案分に“根拠あり”と回答した保健所は20.6%(129ヶ所)、市町村は24.9%(404ヶ所)であった。

平成20年度は、厚生労働省健康局長通知(健発第1010003号,平成20年10月10日)及び同局総務課生活習慣病対策室長通知(健習発第1010003号,平成20年10月10日)“地域における行政栄養士による健康づくり及び栄養・食生活の改善の基本指針について”に示された基本指針(以下「基本指針」という。)を基に、業務量把握様式案(以下“様式案”という。)を作成した。様式案の作成にあたっては、厚生労働省「衛生行政報告例」等の行政報告と整合性がとれる様式を意図した。

様式案は、基本指針に示された項目を表頭と表側に整理した。表頭には、マネジメントサイクルである(1)実態把握・分析、(2)計画策定・施策化、(3)実施、(4)評価と、それを行うために必要な(5)連携体制づくりを位置づけた。表側には保健所、市町村にそれぞれ必要とされる業務を基本指針に合わせて整理した。保健所の表側には、(6)専門的な栄養指導、食生活支援、(7)特定給食施設等への指導、(8)食生活に関する正しい知識の普及、(9)充実した食環境整備、(10)市町村に対する技術的支援、(11)人材育成、(12)健康危機管理とし、追加項目に調査研究、計画策定、自己研鑽、その他栄養業務、栄養士業務以外の業務を加えた。市町村の表側には、(6)ライフステージに応じた取り組み(妊娠・出産期、乳児・幼児期、学童・思春期、成人期、高齢期)、(7)健康なまちづくり、(8)人材育成・住民組織の育成、(9)健康危機管理とし、追加項目に調査研究、計画策定、給食管理(保育所等)、自己研鑽、その他栄養業務、栄養士業務以外の業務を加えた。さらに、昨年度の調査結果では、常勤・非常勤等の雇用形態により業務実施割合が異なったため、様式を分けて記載することとした。

(2) 既存業務量の把握方法様式案による業務量把握

平成 19 年度調査において、業務量案分に“根拠あり”と回答し、協力の得られた保健所及び市町村について業務量の把握様式や把握方法を収集し、共通項目と地域性のある項目について検討した。

業務量については、1 時間単位、2 時間単位、1 単位 4 時間と把握単位が都道府県により異なっていた。業務量把握を実施している目的としては、①年度業務目標を達成するための業務量把握とその結果を次年度業務へ反映させる、②管理栄養士の配置促進が挙げられていた。

(3) 様式案を用いた業務量把握（プレ調査結果）

業務量調査を実施している A 県保健所 9 ヶ所及び B 市の業務量について様式案を用いて整理した。

①特定給食施設等への指導（保健所業務の例）：保健所業務である特定給食施設等への指導は、栄養指導員に任命されている常勤管理栄養士業務であり、給食栄養管理指導に非常勤は関わるることのできない業務である。

協力の得られた A 県保健所 9 ヶ所の業務量平均では、全時間数（割合）計 2,146 時間（26.4%）であった。内訳は(1)実態把握・分析 376.5 時間（4.6%）、(2)計画策定・施策化・(3)実施・(4)評価 21.2%（1,723 時間）、(5)連携体制づくり 0.6%（47 時間）であり、時間数では 1 日平均 1 時間の業務量であった。近年、産業保健分野でのメタボリック対策として従業員の健康管理と給食栄養管理は切り離せないものになっている。管理栄養士・栄養士の配置率が低い産業保健分野において、保健所における特定給食施設等への指導は益々重要であり、この業務における業務時間は増大することが予測される。

②特定保健指導（市町村業務の例）：この業務は平成 20 年度から開始されており、業務実績は全国的にまだ把握されていない。平成 19 年度マンパワー算出の準備段階として、推計業務量を算出した B 市のデータを分析した。保健指導の対象者を 639 人と算出した場合、(1)実態把握・分析では、対象者選定・通知・決定業務 16 時間、(2)計画策定・施策化では、動機付け・積極的支援対象者に対する業務 312 時間、(3)実施では保健指導 438 時間（アウトソーシングの場合、自前部分 28 時間）、(4)評価では 80 時間、(5)連携体制づくり 193 時間（アウトソーシングの場合 60 時間追加）であった。合計 689 時間（積極的支援をアウトソーシング）、または 1,039 時間（すべて自前）であり、1 日 7 時間勤務では、98 日（アウトソーシング）、148 日（自前）となり、業務割合では 41%（アウトソーシング）、62%（自前）と栄養業務における比率は高い。

(4) 今年度末までの計画

今後、修正した様式案を日本栄養士会行政栄養士協議会研修会において提示し、グループワーク方式で様式案について基本指針に分類する業務例、記載の容易さや正確さ等を意見聴取するとともに、参加者に業務量の記載を依頼する。

2) 医療サービスにおける人材育成体制

(1) 医療サービスにおける管理栄養士の業務実態およびキャリアアップの把握のための様式案の作成

当初は栄養ケアのための業務体制に関する実態調査を計画していたが、平成 20 年度に「生活習慣病等の重症化予防のための栄養管理の標準化に関する研究（研究代表者：下門

頭太郎)」において病院における栄養管理業務の実態調査が計画されたため、生涯教育に特化して実態調査を行うこととした。調査は、施設(栄養部門)用と個人用の2種類の調査票を作成し実施する。

①施設(栄養部門)用調査:施設(栄養部門)概要を把握するため、7項目47設問に分類し、栄養部門長(室長、科長、技師長、主任など)の管理栄養士に(1)病床数、患者食業務形態などの施設、栄養部門、(2)栄養管理業務、(3)管理栄養士を教育するためのプログラム(生涯教育)、(4)管理栄養士としてのキャリアアップ(生涯教育)、(5)学会認定資格の研修、(6)臨地実習、(7)臨床研修(インターンシップ)、(8)業務時間調査の依頼についてプレテスト後に調査依頼する。

②個人用調査:管理栄養士個人の業務実態及びキャリアアップ(生涯教育)の状況を把握するために4項目26設問に分類し、栄養部門に所属している管理栄養士に(1)性別、年齢等の回答者の属性、(2)入院患者に対する栄養管理業務、(3)回答者自身のキャリアアップ(生涯教育)、(4)管理栄養士の人材育成体制についてプレテスト後に調査依頼する。

3) 米国、英国及び豪州における先進的な教育体制の事例

今後、米国オハイオ州立大学大学院、ミネソタ大学大学院、イリノイ州立大学大学院、ニュージャージー医科歯科大学大学院、ノースカロライナ大学大学院等、英国キングス大学、豪州ウーロンゴン大学等を調査対象として情報収集を行い、教育理念及び達成目標、カリキュラム、臨床研修、教員及びプリセプター及び入学・卒業の基準、プログラム評価及びその報告等について明らかにする。

2. 前年度までの研究成果

米国、豪州、英国を含む欧州諸国では、各国とも栄養ケアの実践的能力の育成を高度専門教育に位置づけ計画的にプログラムを開発、推進している現状が明らかになった。また、保健サービスにおける栄養ケアの効率的・効果的な業務体制を構築するためには、行政管理栄養士の業務調査から業務内容や業務量割合の基礎資料を得る意義は大きいと考える。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

今後は保健・医療サービスにおける業務実態把握のため業務量調査を実施し、その結果から栄養ケアを担う管理栄養士の必要配置数を推算する。さらに、わが国の管理栄養士養成及び生涯教育の現状と効果的な教育システムの検討のため、現行の養成・生涯教育の実態等に関する調査を行い、これらの成果ならびに諸外国の先進的な教育体制の事例と比較検証し、管理栄養士の望ましい教育養成のあり方及び業務体制の課題、及び国際的にも通用する将来像を提示するとともに人材の確保の推計を行う。これにより生活習慣病予防や介護予防、医療・福祉の栄養ケアの質の向上に寄与する。

4. 倫理面への配慮

管理栄養士の人材育成に関する調査は、研究代表者及び分担研究者の所属機関における倫理委員会に審査され承認された。一方、諸外国の先進的な教育体制に関する事例調査は、すべて既存の文献を用いて行ったため、いずれも倫理委員会を必要とする個人情報に関わるものではなかった。

5. 発表論文集

平成 20 年 9 月 7 日に日本栄養改善学会において口頭発表

須永美幸、多田由紀、杉山みち子：米国における栄養専門職の育成及び生涯教育に関する研究

市川陽子：ドイツにおける栄養専門職の育成及び生涯教育に関する研究

森奥登志江：フランスにおける栄養専門職の育成及び生涯教育に関する研究

堤ちはる、三橋扶佐子：英国における栄養専門職の育成及び生涯教育に関する研究

五味郁子、須永美幸：オーストラリアにおける栄養士の養成及び生涯教育のシステムに関する研究

榎裕美、須永美幸：ヨーロッパ諸国の栄養専門職の養成・生涯教育及びこれらの教育制度についての研究

平成 20 年 9 月 7 日に日本栄養改善学会において示説発表

田中久子、須永将広、斉藤陽子、常賀由子：地域保健・栄養活動における管理栄養士等のマンパワーに関する研究～行政栄養士のマンパワーについて～

研究報告として投稿中

須永美幸、堤ちはる、森奥登志江、市川陽子、榎裕美、五味郁子、三橋扶佐子、多田由紀、杉山みち子：諸外国における栄養専門職の育成・生涯教育制度 —平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）保健・医療サービス等における栄養ケアの基盤的研究—より、日本健康・栄養システム学会誌 Vol. 8, No. 3, 2008.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤所属機関における職名
須永美幸	米国の教育事例調査及び総括	日本女子大学大学院・家政学修士・昭和 57 年・栄養教育、栄養士教育	聖徳大学人文学部人間栄養学科	准教授
杉山みち子	米国の教育事例調査	日本女子大学大学院・昭和 55 年・医学博士・栄養管理、栄養教育	神奈川県立保健福祉大学保健福祉学部栄養学科	教授
堤ちはる	英国の教育事例調査	東京大学大学院・昭和 61 年・保健学博士・保健栄養学	日本子ども家庭総合研究所母子保健研究部（栄養担当）	部長
市川陽子	米国の教育事例調査	徳島大学大学院・栄養学博士・平成 17 年・栄養学	静岡県公立大学法人食品栄養科学部栄養生命科学科	准教授
森奥登志江	医療サービスにおける管理栄養士の人材育成に関する調査	椋山女学園大学・昭和 43 年・医学博士・応用栄養学、臨床栄養学	椋山女学園大学生生活科学部食品栄養学科	准教授
田中久子	地域保健サービスにおける業務実態調査	国立衛生院・平成 6 年・PH・公衆栄養学	女子栄養大学栄養学部実践栄養学科	教授

上記分担研究者のほかに、下記の協力研究者による研究成果である。

東海学園大学 榎裕美、神奈川県立保健福祉大学 五味郁子、東京農業大学 多田由紀、千葉県立衛生短期大学 渡邊智子、浜松労災病院 原田雅子、日本歯科大学 三橋扶佐子、（前）米国オハイオ州立大学 Charlette Galagher-Allred、南九州大学 伊藤薫、ミネソタ大学 松本菜々

研究課題 勤労者の健康づくりのための給食を活用した
集団及びハイリスク者への対策に関する研究

課題番号 H18-循環器等(生習) 一般-038

主任研究者 女子栄養大学 教授
石田裕美

1. 本年度の研究成果

職場給食は特定の勤労者が継続的に繰り返して自分に適した食事にアクセスしかつ、食べる体験を通じて適切な栄養情報にアクセスできる場である。従ってハイリスク者を含んだ健康づくりのポピュレーションアプローチとして期待できる。そこで本研究は、職場給食を食環境整備の一環として位置づけ、集団およびハイリスク者に対する健康づくり対策として職場給食を有効に機能させる仕組みを具体的に提示し、かつその有用性を検証することを目的とした。

研究初年度に介入施設のベースライン調査を実施し、その結果に応じ、介入施設の食環境整備を実施した。2年目には集団全体に対する介入と同時に、ハイリスク者に対しても給食を活用した栄養教育プログラムを施設の特性に合わせて実施した。また、コントロール施設のベースライン調査の実施を行った。最終年度は介入の効果を測定した。

調査対象施設は、東京、神奈川、千葉、富山に所在する3企業5事業所(オフィス、工場、研究開発)であり、社員食堂の環境整備および社員食堂を活用した栄養教育介入の効果を測定した。

A企業では、食事バランスガイドを用いた食事の摂り方に関する教育ビデオを作製し、非無作為割付デザインで介入研究を実施した。また食堂での積極的な情報提供や野菜料理の提供など環境整備を実施した。環境整備は利用者全体に介入がかかることから、対照施設を設定し、食環境整備未介入の状態での利用者の栄養状態などの調査を行った。従業員全体の食行動と食品・栄養素摂取量の効果を検証するために、介入1年後の定期健診時において調査を実施した。ベースラインは468名を解析対象とした。介入1年後は回答者506名(回収率51%)から回答の不備の多い者等を除いた406名を解析対象者とし、前後比較により介入の効果を検証した。行動目標は、①副菜(野菜料理)の摂取増加、②砂糖入り飲料の摂取減少、③主菜の魚料理と肉料理の適正なバランス、④洋菓子や菓子パン摂取の減少である。結果として、介入群において野菜摂取量が 93.6 ± 51.8 g/1000kcalから 108.4 ± 65.0 g/1000kcalへと有意に増加した($p < 0.001$)。栄養素レベルでは、カリウム、葉酸、食物繊維の摂取量が有意に増加し、食品レベルの変化が栄養素レベルと結びついて確認された。以上のことから社員食堂の整備により、態度レベル、行動レベルが変化し、食品摂取量や栄養素摂取が変化することが確認された。

B企業では、食堂の利用状況を継続的に観察しながら、食堂での食事選択方法について集団指導を実施し、昼食の摂取状況の変化と体重の変化を6ヶ月間観察した。このプログラ

ムでは、学習内容を社員食堂で実践するとともにし、その内容を専用 Web によってセルフモニタリングできる仕組みを導入した（集団指導群）。コントロールとして、セルフモニタリングのみの群（自己学習群）を設定し、アウトカム指標を体重変化量とし方法の比較をおこなった。集団指導は 5 期設定し、BMI24 以上の社員を対象とした。解析対象は男性のみとし、集団指導群 126 名、自己学習群 196 名である。ベースライン時に比較して、いずれの群も有意な体重減少が認められたが、体重の減少率は集団指導群の方が有意に大きかった。IT を活用したセルフモニタリングでも一定の効果が認められるが、集団指導と併用により、より高い効果が期待できることが明らかとなった。

C 企業では、社員食堂のメニューや環境整備を継続しながらメタボリックシンドロームハイリスク者への 6 か月間の減量プログラムによる栄養教育を実施した。ベースライン時に身体計測、採血、3 日間の食事調査を実施すると共に、エネルギー出納やバランスの取れた食事等に関連する具体的な 21 項目の食習慣・生活習慣を自己評価させ、改めることが望ましい習慣を明確化させた。次に改めることが望ましい習慣から毎月 3 項目以内を自己選択させ、毎日その内容を厳守できたか否かを歩行数、体重、腹囲測定結果と共に所定の用紙に記入させた。1 か月中に 20 日以上守ることができた習慣は改善できたものとして認定するとともに、翌月には改めて改善することが望ましい習慣を自己選択させ、前月同様の取り組みを反復させた。指導はすべて管理栄養士が担当した。結果として体重増加と関連深い 21 項目の食習慣・生活習慣については、すべての項目でエンドポイント時での改善が認められた。対象者 1 人当たりでは、7 項目程度の改善を確認できた。また、全般的に見ると改善項目数が多い者ほど、体重の減少が顕著となる傾向が認められた。身体状況についても、6 か月間で集団の平均として体重、腹囲、BMI、HDL・コレステロールの有意な改善が認められた。

いずれの介入プログラムも、既存の資源である社員食堂を活用し、指導する側、される側いずれにとっても、負荷の小さい取り組みである。限られた費用やマンパワーを有効に活用し、また忙しい対象者の時間的な拘束による負担を軽くしながら効果をあげるには、繰り返し利用し、食べる体験を通じた、給食を活用したプログラムが有効であることが示された。また、ポピュレーションアプローチとして意識・態度レベル、食物選択行動レベルの変化が認められ、また 30 歳代、40 歳代の適正体重から肥満方向へ片寄り始めた対象者の体重減少に結びつく可能性が示唆されたことから、給食を活用したプログラムは、無理のない継続的な体重減少や適正体重の維持につながると考えられる。

2. 前年度までの研究成果

各企業の勤務状況や社員の特性に応じた健康づくり支援方法が重要であり、社員食堂を活用しながら複数のプログラムを企画し介入を実施した。その中で健診の場における保健指導での動機付け、食生活改善のための具体的な知識・スキル教育と同時に、学習したことを給食の場で再確認、実行できるような教育プログラム、及び食環境整備の必要性が明確になった。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

平成 20 年より特定健診・特定保健指導制度がスタートしているが、いずれの職場においても生活習慣病やメタボリックシンドロームのリスクを持つ者の存在が大きく、ハイリスク者への対応が優先され、40 歳未満も含めた予防重視のポピュレーション対策に取り組みにくい状況がある。社員食堂を活用して健康・栄養情報の提供および食べる体験の学習の提供は、継続的なポピュレーション対策の場として最適と考えられる。またこれは、健康増進法で設置者に義務付けられた適切な栄養管理の実施により達成されるべきものでもある。しかし、給食運營業務が委託化されている場合に、健康づくりの一環として必ずしも社員食堂が有効に活用できる体制になっていない。さらには受託事業者の経営的観点から利用者の嗜好重視の食事提供になりやすい状況がある。限られたマンパワーや費用の中で職場での健康づくりを推進する際に、職場給食と連携した取り組みがなされていないことが多く、給食施設側である企業および給食業務受託事業者が協働で食環境整備に取り組まなければ効果的な改善は難しい状況である。給食は利用者の食物摂取に継続的に介入することが可能なため、提供する食事の質を変化させることはハイリスク者を含むポピュレーション全体へのアプローチにつながる。本研究の中で開発された栄養教育プログラムは健康づくり対策としての給食の活用方法を具体的に提示するものである。健康増進法の趣旨を反映し、特定給食施設の栄養管理の実施水準の向上が利用者の健康に直接影響することを科学的根拠をもって提示できることにつながるものである。このことは特に栄養管理の実施水準の低い事業所給食施設の栄養管理の質的向上を推進する効果を期待できる。今後は本研究の成果を公表し、社内の既存の組織間の連携体制を構築することで、経営的、人的資源に大きな負担がなく健康づくりに取り組むことができることを普及していく。

4. 倫理面への配慮

本研究は香川栄養学園医学倫理委員会に申請し、審査を受け承認されている。調査対象者には調査の趣旨と個人情報の取り扱い方法、研究参加による利益・不利益を説明した上で同意を得て実施。

5. 発表論文集

澤田樹美、村山伸子、佐々木敏、石田裕美、武見ゆかり、食品製造企業従業員の食物摂取・食行動の課題、女子栄養大学紀要 38.37-52 (2007)

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
石田裕美	研究の統括	女子栄養大学大学院栄養学研究科博士後期課程・平成4年修了・博士(栄養学)・栄養管理	女子栄養大学 給食・栄養管理研究室、栄養管理(女子栄養大学)	教授

中川秀昭	産業保健分野における事業所給食の役割等に関する検討	金沢大学医学部・昭和50年卒・医学博士・公衆衛生学	金沢医科大学 循環器疾患の疫学(金沢医科大学)	教授
由田克士	産業保健分野におけるポピュレーションアプローチとしての食環境整備に関する研究	東京農業大学農学部栄養学科・昭和62年卒・博士(栄養学)・栄養学	独立行政法人国立・健康栄養研究所 健康・栄養調査プロジェクト、疫学(国立健康・栄養研究所)	プロジェクトリーダー
村山伸子	給食を活用したハイリスク者への学習プログラムの開発	東京大学大学院医学系研究科博士課程平成9年修了・博士(保健学)・人類生態学	新潟医療福祉大学 医療技術学部健康栄養学科、公衆栄養学(新潟医療福祉大学)	教授
平田亜古	食環境整備としての栄養管理の水準に関する研究	女子栄養大学大学院栄養学研究科修士課程・平成5年修了・栄養学修士・給食管理	お茶の水女子大学 生活科学部食物栄養学科、給食経営管理論(お茶の水女子大学)	准教授

研究課題 食育を通じた健康づくり及び生活習慣病予防戦略に関する研究

課題番号 H19-循環器等(生習)-若手-001

主任研究者 独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム 研究員
荒井 裕介

1. 本年度の研究成果

今般の医療制度改革に伴い40歳～74歳に対する健診・保健指導の充実が図られたが、肥満が急増し、メタボリックシンドロームの「予備群」ともいえる20、30歳代への対応が課題として残されている。また保健指導等ハイリスクストラテジーに併せて、環境整備等、集団全体の疾病リスクを低下させるポピュレーションストラテジーの取組が求められている。昨今の肥満増加の背景として、「食生活の乱れ」があるが、その解決には様々な実施主体が多面的に改善に向けたアプローチを試みる「食育」が注目されている。本研究では生活習慣病予防、特に肥満予防を目的としたポピュレーションストラテジーの一手段として、効果的な「食育」プログラム開発に資するエビデンス及び事例蓄積(データベース化)を行い公開するとともに、「食育」を健康づくり、生活習慣病予防にどのようにいかすことができるのかその戦略を研究することを目的としている。

エビデンス及び事例蓄積は、「文献データベース」「食育研究データベース」「行政取組データベース」「諸外国事例データベース」の4つのデータベースにより構成し、本年度はそれぞれのデータベース構築を進めている。

(1) 「食育研究データベース」の構築

「食育研究データベース」は、日本栄養改善学会に協力を頂き、本学会評議員より研究事例の収集を行っている。収集にあたっては、継続的な蓄積ができるようオンライン登録ホームページを作成した(<http://www.nutritio.net/shokuiku/enq/index.html>)。平成20年7月から1次調査(スクリーニング調査)を行い50件の登録があった。



私たちは厚生労働科学研究循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業として、「食育を通じた健康づくり及び生活習慣病予防戦略に関する研究」研究班を組織し、国内外の「食育」の事例を体系的、網羅的に収集し、それらをデータベース化・ホームページでの公開を行うとともに、健康づくり・生活習慣病予防に向けて「食育」をどのように活用していくかの検討を行っています。

この度、国内の「食育」事例収集にあたって、日本栄養改善学会食育推進企画検討会(吉池信男委員長)に協力を求め、同学

平成20年12月現在、2次調査(詳細調査)のための調査票の発送を行う準備を進めている。20年度内に2次調査を完了し、データベース化する予定である。またより多くの研究事例が蓄積できるよう、学会と協議を進めている。

(2) 「行政取組データベース」の構築

「取組データベース」は、厚生労働省、日本栄養士会に協力を頂き、全国の自治体より収集を行っている。収集にあたっては、継続的な蓄積ができるようオンライン登録ホームページを作成した(<http://www.nutritio.net/shokuiku/toroku/index.html>)。また「健やか親子21取組データベース」を運営する山縣然太郎山梨大学医学部教授に協力を頂き、データベースの整合性を図り、「食育」「健康日本21」「健やか親子21」に関する取組情報を閲覧者が共通のフォーマットで利活用できるように配慮して登録用紙を作成した。平成20年10月より登録を受け付けており、平成20年12月現在、162自治体、319件の取組が登録された。登録された取組事例は、内容を確認後、平成20年12月末よりインターネット上で公開を行う予定である。

(3) 「文献データベース」の構築

19年度に行った「食育」の国内外の文献系統的レビューの結果を「文献データベース」として公開できるようホームページの作成を進めている。

(4) 「諸外国事例データベース」の構築

昨年度に引き続き、収集を行っており、本年度はフィンランド、ドイツ、オーストリア、アメリカにおける事例調査を行い、データベース化を進めている。

2. 前年度までの研究成果

初年度（19年度）は、若年層、特に20、30歳代の男性を中心とした健康づくり及び生活習慣病予防、特に肥満予防を目的とした「食育」の取り組みについて、国内外の事例（文献）を体系的に収集し、系統的レビューを行った。主な結果は下記のとおりである。

- ・肥満予防、特に若年層における、栄養・食生活改善による科学的根拠が少ない。
- ・海外では、様々なチャネルを使い栄養・食生活改善を行う取り組みが行われており、効果をあげた事例がある。

また都道府県庁の健康づくり及び生活習慣病対策のための食育担当者に対して、都道府県における「食育」推進体制及び健康増進計画との整合性の状況等について質問紙調査を行った。主な結果は下記のとおりである。

- ・食育推進計画策定により、健康づくり担当部局と「食品生産・消費関係」、「学校関係」と連携を図る都道府県が特になくなり、食物を入手する環境の改善、子ども・保護者を含めた世代へのアプローチの拡大が期待された。
- ・食育推進計画策定によるメリットとして「食育推進計画により連携先が広まった」をあげる県が多い一方、「健康づくり対策と食育との関係」や「他部局・連携先との協働の難しさ」をあげる意見もあった。

各都道府県において食育推進計画が策定され、今後市町村においても食育推進計画が策定され、地域において健康増進計画等と相乗的、補完的に教育、農業、民間企業等幅広い関係者を巻き込みながら「食育」活動が展開されていくと考えられる。一方、多面的なアプローチにより、関係者の様々な方向性の相違により、「健全な食生活の実践」という本来の目的を見失ってしまう事も考えられることから、関係者間の「目的の共有」が重要であると考えられた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

21年度は、食育研究及び取組データベースに登録された事例を分類、整理し、先進的、効果的と評価される事例（ベストプラクティス）を抽出し、その抽出過程を通じて、より効果的な研究、取組を展開するためのプロセスを検討する。効果的事例の抽出やプロセスの検討は文献レビュー等の成果を踏まえながら、研究者及び行政担当者等を交え検討を行う。さらに本研究成果を踏まえ、エビデンスに基づく予防を重視した健康づくりが国民運動として展開されるよう、健康づくり、生活習慣病予防のための「食育」プログラムの開発を行う管理栄養士等の専門家の人材育成を目的としたワークショップを開催する予定である。

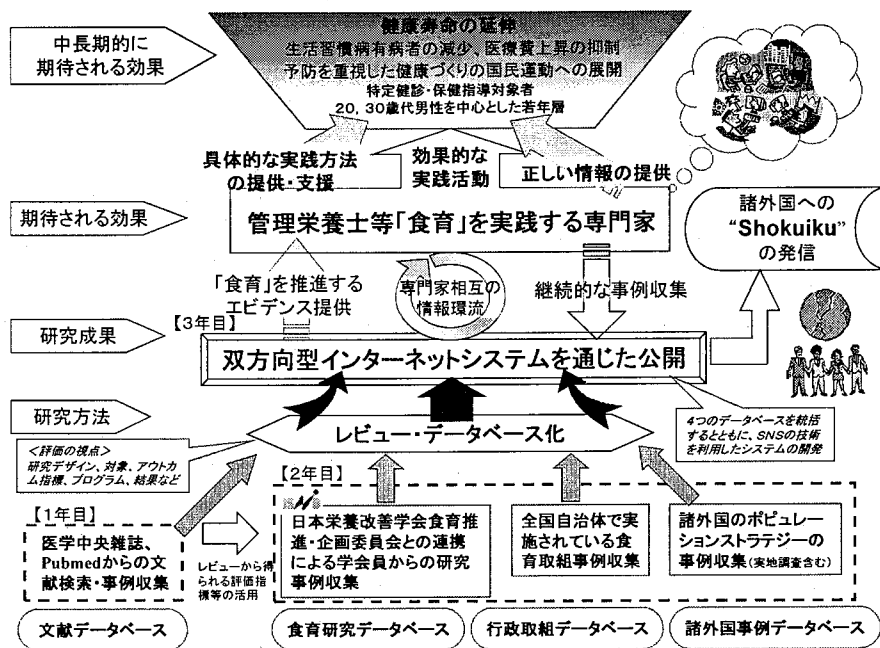
また食育推進計画を策定している市町村は15%（平成20年6月現在）であり課題とされている。市町村の策定には、都道府県によりばらつきがあることから、計画策定が進んでいる、進んでいない都道府県をそれぞれ抽出して21年度中に実態調査を行い、計画策定及び食育推進にむけた課題等を明らかにする。

さらに諸外国における食・栄養分野の有効なポピュレーションストラテジーの事例は、文献等では把握が困難な課題や最新の状況等を中心に現地担当者より詳細な聞き取り調査を行っている。現在までにオーストラリア、イギリス、アイルランド、フィンランド、ドイツ、オーストリア、アメリカでの調査を行い、21年度は韓国、フランス、オランダでの調査を予定している。これらの成果を整理し、「諸外国事例データベース」を構築する。

4つの事例データベース（文献、食育研究、行政取組、諸外国）を統括するウェブページを構築し、管理栄養士等が食育活動を進めるために必要な情報を相互に情報交換・共有できるよう、ソーシャル・ネットワーキング・サービス（SNS）エンジンを利用して双方向型ネットワークシステムの開発を試みる。公開に際しては、諸外国への”Shokuiku”の発信についても検討する。また企業等での取組事例の収集についても検討する。

本研究において、国内外の事例を体系的、網羅的に収集、評価、整理することにより、健康づくり及び生活習慣病予防、特に肥満予防に向けた「食育」活動のためのエビデンスを、食育を実践する管理栄養士等の専門家に提供でき、予防を重視した効果的な健康づく

りの国民運動の展開に寄与することができると考えている。



4. 倫理面への配慮

本事例収集を行うにあたり、独立行政法人国立健康・栄養研究所研究倫理審査委員会疫学部会において倫理審査を受け、承認されている。また、研究事例収集にあたっては、協力機関である日本栄養改善学会理事会においても承認を得るとともに、関係者と十分な協議を行い進めている。

5. 発表論文集

※2008年分のみ掲載

- Wakita-Asano A, Miyoshi M, Arai Y, Yoshita K, Yamamoto S and Yoshiike N. Association between vegetable intake and dietary quality in Japanese adults: A secondary analysis from the National Health and Nutrition Survey, 2003. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2008; 54: 384-391
- Miyoshi M, Hayashi F, Arai Y, Nozue M, Yoshita K, Yoshiike N. Regional characteristics of secular changes in obesity-related lifestyle behavior in Japan. *ANTI-AGING MEDICINE*. 2008. 5(2):30-38.
- 古畑公、橋本令子、登坂三紀夫：地域における公衆栄養活動、栄養—評価と治療、2008、25:129-131
- 坂本元子、石井荘子、藤澤由美子、橋本令子：小児期における生活習慣病の予防、ソフト・ドリンク技術資料、2008、154:67-85
- Hiroshi Ihara, Takayuki Matsumoto, Takashi Kakinoki, Yoshio Shino, Reiko Hashimoto, Naotaka Hashizume: Estimation of Vitamin B1 Excretion in 24-hr Urine by Assay of First-Morning Urine, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2008, 22: 291-294
- 三好美紀、吉池信男. 健診・人間ドックハンドブック (分担執筆: 第2章生活習慣の改善「5. 栄養・食生活」p.72-80). 2008. 中外医学社.
- Melby MK, Utsugi M, Miyoshi M and Watanabe S. Overviews of nutrition reference and dietary recommendations in Japan: application to nutrition policy in Asian countries. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008; 17(S2): 394-398
- Udagawa K, Miyoshi M and Yoshiike N. Mid-term evaluation of "Health Japan 21" -

focus area for the nutrition and diet. Asia Pac J Clin Nutr. 2008; 17(S2): 445-452

- ・廣田晃一：栄養士のためのお役立ちサイト（3）ウェブサイトの判別法、臨床栄養 2008; 112(4):366-367
- ・廣田晃一：栄養士のためのお役立ちサイト（2）リンクDEダイエット、臨床栄養 2008; 112(3):246-247
- ・廣田晃一：栄養士のためのお役立ちサイト（1）（独）国立健康・栄養研究所HP、臨床栄養 2008; 112(2):126-127

6. 研究組織				
①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
荒井 裕介	総括、食育事例の調査	東京農業大学大学院・平成12年・博士(農芸化学)・公衆栄養学	独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム・公衆栄養学	研究員
橋本 令子	肥満プログラムの評価に関する研究	和洋女子大学大学院・平成16年・修士(家政学)・臨床栄養学	和洋女子大学生生活科学系・臨床栄養学、栄養教育	講師
三好 美紀	諸外国のポピュレーションストラテジーの事例調査	ロンドン大学衛生熱帯医学院・平成11年・修士(栄養学)・国際栄養学	独立行政法人国立健康・栄養研究所国際産学連携センター・国際栄養学	研究員
坪倉 もえ	社会的環境を踏まえた食育プログラムの評価に関する研究	シドニー大学大学院・平成18年・修士(栄養学)・臨床栄養学、公衆栄養学	日本女子大学家政学部食物学科・公衆栄養学	助手
廣田 晃一	双方向型ネットワークシステム構築に関する研究	大阪大学大学院・昭和62年・博士(薬学)・薬品製造工学	独立行政法人国立健康・栄養研究所情報センター・栄養情報学	プロジェクトリーダー

平成21年2月9日(月)

(14:45~15:24)

座長
河合 伸也 / 山口大学 名誉教授

研究課題 健康づくりのための運動基準・エクササイズガイド改定に関する研究

課題番号 H19-循環器（生習）一般-001

主任研究者 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 健康増進プログラムリーダー
田畑 泉

1. 本年度の研究成果

一般成人（20歳から69歳）を対象に生活習慣病の発症と関係の深い体力であり持久力の指標である最大酸素摂取量を男性464名、女性468名の計932名を測定した。本年度は最大酸素摂取量の測定を行う班員を1名増やしたことにより3年間で測定予定の1200名の内、計画以上の数の測定を完了した。それによると、運動基準2006（厚生労働省健康局（平成18年））で示された生活習慣病予防に必要な最大酸素摂取量の基準値を満たしている割合は男性で20歳代61%、30歳代57%と高いが、40歳代では33%となり中年期において生活習慣病予防に必要な体力を保持していないという結果が得られた。また女性ではすでに30歳において基準値を満たしているのは4割を下回っていた。これらのことにより、生活習慣病予防という観点から、中年期における体力向上の必要性が示された。

男性では20歳代では最大酸素摂取量の基準値を満たしている者と満たしていない者に腹囲（臍位）に差はなかったが、30歳では最大酸素摂取量の基準値を満たしていない者の腹囲（85.5cm）は満たしている者（80.1cm）より有意に高かった。その他の40歳以上でも同じであった。全年代において、最大酸素摂取量が基準値より高いものの腹囲は殆ど86cm以下であった。この点から腹囲85cmは、生活習慣病予防に必要な体力という観点から妥当な値であると考えられる。一方、女性でも最大酸素摂取量が基準値よりも高い腹囲は、低いもの腹囲よりも短いという結果であったが、男性のように90cmで差は見られなかった。

前年度において、運動基準2006で提案された簡易な持久力の推定法である3分間歩行と最大酸素摂取量の相関係数が低いこと（ $R^2=0.14$ ）が示されたので、今年度はBMI、性、年齢に加えて、1日の歩数を変数に入れて最大酸素摂取量を推定したところ、 $r=0.81$ でほぼ6割以上を説明できることが明らかとなり、論文に発表した。

身体活動量、運動量、体力と生活習慣病（糖尿病、肥満症、心疾患、脳血管疾患、がん）の発症との関係を70歳以上について、システマティックレビューを行ったところ、がん、肥満症、脳血管疾患、心疾患について、それらを示す文献はなかった。糖尿病については、いくつか見られたが、現実的ではない多量の運動量が必要であるという文献が1つあった。したがって、70歳以上を対象に生活習慣病の発症予防という観点から望ましい身体活動量、運動量を示すことはできない。

体力について、70歳代の総死亡、循環器死亡の予防に必要な最大酸素摂取量の基準値（男性：29ml/min/kg、女性：27ml/min/kg）が明らかとなった。また、総死亡をアウトカムとしての握力の基準値（男性：32kg重、女性：18kg重）が示された。

2. 前年度までの研究成果

一般成人男女（20歳から69歳）を対象に生活習慣病の発症と関係の深い体力であり持久力の指標である最大酸素摂取量を男女でほぼ400名測定した。

最大酸素摂取量と、健康づくりのための運動指針2006（エクササイズガイド2006）で示された簡易推定法により推定された持久力との関係を観察したところ、実際の最大酸素摂取量は推定値よりも低く持久力が推定されることが明らかとなり、次回の運動指針策定時は、新たな基準値を作成する必要があることが示唆された。

若年者（20才未満）の身体活動量、運動量、体力とガンの発症に関するシステマティックレビューを行ったところ、同時期の身体活動量、運動量、体力は、思春期の女性の身体活動量が乳がんの発症予防に関係があるというものは、ガンの発症予防に寄与しないことが明らかとなった。

国民の身体活動量を記録紙法及び加速度計法により正確に把握し、エクササイズガイド2006で示された生活習慣病発症予防のために必要な身体活動（23メッツ・時/週）をどれほどの国民達成しているかを明らかにするために、20歳代女性を対象に調査を行った。その結果、特別な運動習慣のない若年女性において加速時計法により測定された身体活動量（ $24.0 \pm 9.2 \text{ Ex/週}$ ）はエクササイズガイド2006で示された健康づくりのための身体活動量23 EXとほぼ同程度であり、ほぼ半数の身体活動量が基準値よりも低いことが示唆された。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究により①健康（生活習慣病発症予防）に関係の深い体力である最大酸素摂取量と筋力の日本人の分布が明らかになる。さらに②それらを一般人対象に簡易に測定する方法の妥当性が明らかになる。また、③ガンの発症予防に有効な身体活動量、運動量が明らかになる。また④高齢者や子どもに必要な身体活動量、運動量、体力が明らかになる。

これらの研究成果は平成23年度に予定されている健康づくりのための運動基準-身体活動・運動・体力-と健康づくりのための運動指針（エクササイズガイド）（厚生労働省健康局）の改定に必須なエビデンスとして活用されることが期待される。

さらに、それらのエビデンスにより改定された運動基準とエクササイズガイドは国民が、生活習慣病予防のための身体活動、運動を行うためのツールとなり、それが十分に活用されることにより、将来の生活習慣病の発症予防さらに国民医療費の削減に効果が期待される。

4. 倫理面への配慮

フィールド研究を行う場合には、研究者と担当者との間で、調査の実施、データの取り扱い、被対象者に対する結果返し等に関して十分な協議を行うとともに、疫学研究に関する倫理指針（平成）14年文部科学省・厚生労働省告示第2号）に則り、研究機関における倫理委員会の承認を得る。また、個々の対象者への事前の説明を十分に行い、同意を得るとともに、得られたデータが対象者個人の健康管理に役立てることが出来るように事後の結果説明あるいは保健指導を行う。また、既存のデータの使用も含めて、個人情報保護等について、最大限の倫理的な配慮を払うこととする。

5. 本研究に関連した発表論文等

“*発表論文多数のため2008年にみ記載”

Kawano H, Tanimoto M, Yamamoto K, Sanada K, Gando Y, Tabata I, Higuchi M, Miyachi M. Resistance training is associated with increased arterial stiffness and blood pressure but does not adversely affect endothelial function as measured by arterial reactivity to the cold pressor test. *Exp. Physiol.* 93(2): 296-302, 2008

高橋恵理, 薄井澄誉子, 田畑泉, 樋口満. 若年女性の基礎代謝量は除脂肪体重から高い精度で推定できる-スポーツ選手と運動習慣のない女性を対象とした研究- トレーニング科学 20(1):25-31, 2008.

Ohkawara K, S Tanaka, K Ishikawa-Takata, I Tabata, Twenty-four-hour analysis of elevated energy expenditure after physical activity in a metabolic chamber: models of daily total energy expenditure. *Am J Clin Nutri* 87:1268-1276, 2008.

Ishikawa-Takata K, I Tabata, S Sasaki, H H Rafamantanantsoa, H Okazaki, H Okubo, S Tanaka, S Yamamoto, T Shiota, K Uchida and M Murata. Physical activity level in healthy free-living Japanese estimated by doubly-labelled water method and International Physical Activity Questionnaire. *Eur J Clin Nutri* 62:885-891, 2008

Ishimi Y, Oka J, Tabata I, Ohtomo T, Ezaki J, Ueno T, Uchiyama S, Toda T, Uehara M, Higuchi M, Yamada K, Wu J: Effects of Soybean Isoflavones on Bone Health and its Safety in Postmenopausal Japanese Women. *J Clin Biochem Nutr*: 43(suppl 1): 48-52, 2008

山本祥子, 高田和子, 別所京子, 谷本道哉, 宮地元彦, 田中茂穂, 戸谷誠之, 田畑泉. ボディビルダーの基礎代謝量と身体活動レベル. *栄養学雑誌* 66(4): 195-200, 2008.

Okubo H, S Sasaki, H H Rafamantanantsoa, K Ishikawa-Takata, K Okazaki, I Tabata. Validation of self-reported energy intake by a self-administered diet history questionnaire using the doubly labeled water method in 140 Japanese adults. *Eur J Clin Nutri* 62:1343-1350, 2008.

Sanada K, M Miyachi, I Tabata, M Miyatani, M Tanimoto, TW Oh, K Yamamoto, C Usui, E Takahashi, H Kawano, Y Gando, M Higuchi. Muscle mass and bone mineral indices: does the normalized bone mineral content differ with age? *Eur J Clin Nutri* (in press)

Usui C, E Takahashi, Y Gando, K Sanada, J Oka, M Miyachi, I Tabata, M Higuchi. Resting energy expenditure can be assessed by dual-energy X-ray absorptiometry in women regardless of age and fitness. *Eur J Clin Nutri* (in press)

Cao, I Tabata, H Nishizono. Good maintenance of physical benefits in a 12-month exercise and nutritional intervention by voluntary, home-based exercise: A 6-month follow-up of a randomized controlled trial *Journal of Bone and Mineral Metabolism* (in press)

Miyatani M, H Kawano, K Masani, Y Gando, K Yamamoto, M Tanimono, T Oh, C Usui, K Sanada, M Higuchi, I Tabata, M Miyachi. Required Muscle Mass for Preventing Lifestyle-Related Diseases in Japanese Women. BMC (in press)

Cao ZB, N Miyatake, M Higuchi, K Ishikawa-Takata, M Miyachi, I Tabata. Prediction of VO_{2max} with daily step counts for Japanese adult women. Eur J Appl Physiol 0:-, 20089 (in press)

Tanimoto M, Sanada K, Yamamoto K, Kawano H, Gando Y, Tabata I, Ishii N, Miyachi M. Effects of whole-body low-intensity resistance training with slow movement and tonic force generation on muscular size and strength in young men. J Strength Cond Res 0:-, 2008(in press)

Tanimoto M, H Kawano, Y Gando, K Sanada, K Yamamoto, N Ishii, I Tabata, M Miyachi. Low-intensity resistance training with slow movement and tonic force generation (LST) increases basal limb blood flow. Clinical Physiology and Functional Imaging (in press)

6.研究組織

①研究者名	②分 担 す る 研 究 項 目	③最終卒業学校・卒業年次 ・学位 及び専攻科目	④所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機 関におけ る 職名
田畑 泉	最大酸素摂取量の基準値作成, 運動指針の普及啓発,システム ティックレビューの実施	東大・院・博士・1986・博士(教 育学) 体育学	(独) 国立健康・栄養 研究所・健康科学	プログラム リーダー
樋口 満	最大酸素摂取量の基 準値作成	東大・院・博士・1977・体育学博 士・体育学	早稲田大学スポーツ科学学 術院・運動生理・生化学	教授
津下一代	最大酸素摂取量の基 準値作成	名大・医・1983・医学博士・内科 学	あいち健康の森 健康科学総合センタ ー・内科学,スポーツ医学	副センタ ー長
竹中晃二	行動変容及び運動指針の普 及啓発に関する研究	ボストン大・院・博士・1990・ Dr.Ed.身体動作学	早稲田大学人間科学 学術院・健康心理学	教授
福永哲夫	筋力,筋量の基準値 作成	東大・院・1971・教育学博士・体 育学	早稲田大学スポーツ科学学 術院・バイオメカニクス	教授
宮武伸行	最大酸素摂取量の基 準値作成	岡山大・院・1999・博士(医学)・ 公衆衛生学	岡山県南部健康づくりセ ンター・公衆衛生学	係長
呉泰雄	最大酸素摂取量の基 準値作成	早稲田大学・院・2003・博士(人 間科学)・スポーツ 栄養学	松本大学人間健康学部	准教授

研究課題 筋肉の量的、質的維持がメタボリックシンドロームの予防に及ぼす効果に関する研究-具体的な筋力トレーニングプログラムの開発-

課題番号 H18-循環器等(生習)-若手001

主任研究者 (所属施設・部署・職名) 筑波大学大学院人間総合科学研究科スポーツ医学専攻・研究員

(氏名) 田辺 解

1. 本年度の研究成果

本研究は、中年者を対象として筋力・筋量とメタボリックシンドローム(MS)の関係性を明らかにし、MS予防のための筋力・筋量の基準を作成すること、及び筋力トレーニングによる筋力・筋量の変化が、MSの予防に及ぼす影響を検討し、具体的なプログラムを開発することを目的とした。本年度は、3年計画の3年目として以下の課題について研究を実施し、各課題の成果をまとめた。

課題1. メタボリックシンドローム予防のための筋力・筋量の基準の作成

MSが筋力・筋量に及ぼす影響を検討するために、MS該当者及びMS予備群とMS非該当群における筋力及び筋量を比較した。前年度までに検討した対象者(360名)においては、MSのリスクが高い対象ほど、筋力・筋量が小さい傾向が認められた。中でもインピーダンス法により測定された筋肉率(体重当たりの筋重量の割合)は、その汎用性からMS予防のための基準値を一般化できる可能性が示唆された。本年度は、主にMS予防のための筋肉率の基準値を定めることを目的として、対象者数を追加して検討を行った。

対象者は、24歳～62歳の男女644名(男性325名、女性319名)であり、男女ともに24-39歳、40-49歳、及び50-62歳の各年齢群が約100名となるようなデータベースとなった。前年度と同様にMSリスクが高い群で有意に筋肉率が低い傾向が認められた。なお、筋肉率だけでなく、MRIにより測定した筋横断面積(大腿部筋群、大腰筋)と筋力(膝・股関節の等速性筋力、上体起こし回数など)も同様の傾向が認められた。最終的に決定木分析・回帰分析等の統計的手法を用い、交絡因子の影響を考慮した上で、これらの筋力・筋量の各指標に関して性・年齢別の基準値を設定した。

課題2. メタボリックシンドローム予防のための具体的な筋力トレーニングプログラムの開発

前年度までは、特定保健指導等の指導現場での利用を想定した上で、ライフスタイルに合わせて行う筋力トレーニングプログラム(ライフスタイル型プログラム;職域等の多人数組織への同時介入を想定)や施設内で指導員のもとで行う筋力トレーニングプログラム(施設型プログラム;少人数への積極的介入を想定)がMSに及ぼす効果について検討し、各プログラムがMS改善あるいは予防に有効であることを確認した。本年度では、それらのMS予防プログラムを用いて、精神健康度、セルフエフィカシー(身体活動実施の自信)、及び動脈スティフネス等に対する効果について検討した。また、ライフスタイル型プログラムのMS予防効果について、初年度では短-中期的(3ヶ月、9ヶ月間)な効果を検討したが、本年度では長期間(2年間)に渡る実施の効果と継続率を検討した。さらに、遺伝的な観点からの検討として、筋力や筋量に影響を及ぼすとされる遺伝子多型がサルコペニア(加齢に伴う筋量減少)に及ぼす影響を検討した。

中年勤労男性におけるライフスタイル型運動プログラムと精神健康度及びセルフエフィカシーの変化

中年勤労男性 97 名（平均 48 歳）を対象とし、活動量の増加と自重負荷による筋力トレーニングから構成されるライフスタイル型の運動プログラムを実施した。9 ヶ月後に、開始前の精神健康度が悪化傾向にあった者（31 名）では、身体的症状及び不安と不眠が有意に改善していた。また、筋力トレーニング実施回数、期間中の歩数、10 分以上連続歩行時間が多い者では、セルフエフィカシーが大きく向上していた。以上より、ライフスタイル型の運動プログラムは、悪化傾向にあった精神健康度を改善させる効果を持つこと、さらに、ライフスタイル型の運動プログラムで身体活動量を高く維持するためにはセルフエフィカシーを変化させることが重要である可能性が示唆された。

中強度の筋力トレーニングが動脈ステイフネスに及ぼす影響

MS 予防のための筋力トレーニングプログラムの開発において、筋力トレーニングの強度は重要となる。これまでに、高強度の筋力トレーニングは動脈ステイフネスを増大させることが報告されており、動脈ステイフネスという点では筋力トレーニングが負の影響を及ぼす可能性が指摘されている。しかし、中等度の筋力トレーニングが動脈ステイフネスに及ぼす影響は明らかでない。そこで、健康な中年女性にて、すでに MS 改善・予防効果が認められている 3 ヶ月間の中等度筋力トレーニングが動脈ステイフネスに及ぼす影響を検討した。興味深いことに、動脈ステイフネスは、トレーニングによって変化しなかった。すなわち、中等度の筋力トレーニングは動脈ステイフネスを増大させずに、筋力を増強させることが示された。

2 年間にわたるライフスタイル型プログラムの MS 予防効果と実施・継続率

9 ヶ月時点で MS 改善・予防効果が認められたライフスタイル型プログラムを、2 年間継続した時の MS 予防効果及びプログラムの実施・継続率を検証した。参加登録者 130 名におけるプログラムの継続率は、介入開始 9 ヶ月時点で 91%、2 年の時点で 79%であった。一方、プログラムの実施率は、筋力トレーニングの頻度及び歩行活動ともに 9 ヶ月後に増加したが、2 年後には 9 ヶ月時点に比べて減少した。MS の改善・予防効果については、9 か月後に大きく改善し、2 年後にはその効果が維持された。中年勤労者を対象としたライフスタイル型プログラムは、長期間にわたって比較的高い継続率を維持でき、かつ MS 予防効果も維持できる可能性が示された。

α アクチニン 3 遺伝子多型がサルコペニアに与える影響

サルコペニアは、MS に影響を与える可能性がある。 α アクチニン 3 遺伝子型は、筋力・筋量との関連性が報告されているが、サルコペニアに与える影響を検討した報告や日本人を対象とした報告はない。163 名の女性（29-78 歳）を対象に MRI による大腿部筋横断面積を測定し、遺伝子型の相違（XX 型 vs RR&RX 型）が、筋横断面積に与える影響を検討した。高齢群 80 名（平均 67 歳）では RR&RX 型に比べて XX 型の筋横断面積が有意に小さかったが、中年群 83 名（平均 51 歳）では遺伝子型の影響はなかった。ゆえに、XX 型をもつ対象は、加齢に伴う筋量の減少が高齢期に生じやすい可能性が示唆された。なお、XX 型をもつ高齢者に対し、ライフスタイル型の筋力トレーニングを 6 ヶ月間実施させた結果、筋横断面積の増加が認められた。XX 型でもトレーニング効果が認められたことか

ら、XX型をもつ中高齢者に対し筋力トレーニングをより積極的に推奨する必要がある。

2. 前年度までの研究成果

課題1. メタボリックシンドローム予防のための筋力・筋量の基準の作成

中年男女約360名を対象として、MS群、予備群、及び非該当群に分類し、各群の筋因子を比較した。いくつかの筋の量的、質的指標について、MS群と予備群に比べて非該当群で高い傾向にあったことから、メタボリックシンドロームは筋の質的・量的因子に影響を及ぼす可能性が示唆された。しかしながら、対象者の年齢構成が不均一であったことから、基準値を定めるまでには至らなかった。

課題2. メタボリックシンドローム予防のための具体的な筋力トレーニングプログラムの開発

特定保健指導等における具体的な保健指導を想定し、食事制限、身体活動量の増加、及び筋力トレーニングを組み合わせた複合的なプログラムがMSや筋因子に及ぼす効果を検討した。ライフスタイルに合わせて自宅や勤務先等で低-中強度の筋力トレーニングを併用して行うライフスタイル型プログラムと、施設において指導員のもとで中強度の筋力トレーニングを行う施設型プログラムの2種類について検証した。ライフスタイル型プログラムは、多人数に対して高い継続率で実施させることが可能であること、介入3ヶ月後に大きなMS改善効果がみられること、及びその効果は9ヶ月後にも維持されることが認められた。施設型プログラムもMSを改善させる効果が認められ、体重当たりの筋量の変化とMSの改善に関係性が認められた。また、食事制限による体重減少は筋量の減少を促したが、筋力トレーニングを併用した場合に、筋量減少が軽減されたことから、減量中に筋力トレーニングを併用して実施することは、MS予防に有効である可能性が示唆された。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

筋の量的・質的維持、増進はMS予防に重要であることは認識されながらも、筋の量的・質的因子がMSに及ぼす影響についてのエビデンスは少ない。特に日本人を対象としたものはほとんどない。また、2006年に厚生労働省より発表された運動基準や運動指針においても筋力及び筋力トレーニングの重要性が記されているものの、MS予防のための具体的な筋力の基準値や筋力トレーニング法については提示されていない。

本研究では約650名のデータベースにおいて、MS予防のための基準となりうる筋肉率、筋量及び筋力が示された。MS予防のための筋力・筋量の基準が示されたことで、より具体的なMS予防・改善のためのアプローチが可能となる。さらに、本研究ではMS予防のための具体的なトレーニングプログラムについても検討した。本研究でMS予防効果が立証された筋力トレーニングプログラムは、実際の保健指導現場での活用を想定して作成したことから、2008年度より開始された特定健診・特定保健指導等の保健指導現場での応用も期待できる。また、本研究の対象は、ポピュレーションアプローチの対象となる層であったことから、本研究の成果は運動による生活習慣病予防の普及・啓発にあたり有意義な情報を提供できると考える。以上より、本研究成果は、十分に我が国における生活習慣病患者増加の抑制に十分に寄与できると考えられる。

4. 倫理面への配慮

本研究では以下の点に配慮して研究を遂行するものとする。①実験に先立ち、全ての対象者に実験の趣旨と内容を十分に説明し、インフォームドコンセントを得る。②個人情報の保護のために最大限の努力を払う。③医師による問診・メディカルチェックを行い、運動トレーニング実施が可能であるかを判断する。④本研究実施計画書の全体面については、筑波大学大学院人間総合科学研究科の倫理委員会において、遺伝子解析面については筑波大学ヒトゲノムに関する倫理委員会において承認されなければならないものとする。

5. 発表論文集

1. 前田有美, 横山典子, 高橋康輝, 土居達也, 松元圭太郎, 上野裕文, 久野譜也: 肥満中年女性の身体組成に及ぼす複合トレーニングとタンパク質摂取の併用効果. 体力科学, 56: 269-278, 2007.
2. 前田有美, 横山典子, 久野譜也: 肥満中年女性における複合トレーニングの実施が身体的および精神的要素に及ぼす効果. 日本女性心身医学会雑誌, 12(3): 481-491, 2007.
3. Satoru Kodama, Miao Shu, Haruka Murakami, Kiyoji Tanaka, Shinya Kuno, Rhuichi Ajisaka, Yasulo Sone, Fumiko Onitake, Akimitsu Takahashi, Hitoshi Shimano, Kazuo Kondo, Nobuhiro Yamada and Hirohito Sone: Even low-intensity and low-volume exercise training may improve insulin resistance in the elderly. Internal Medicine, 46(14): 1071-1077, 2007.
4. Mutsuko Yoshizawa, Seiji Maeda, Asako Miyaki, Maiko Misono, Yoko Saito, Kai Tanabe, Sinya Kuno and Ryuichi Ajisaka. Effect of 12 weeks of moderate-intensity resistance training on arterial stiffness: A randomized controlled trial in women aged 32-59. Br J Sports Med, (in press, 2008)

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
田辺 解	主任 総括	筑波大学大学院博士課程体育科学研究科・平成16年修了・博士(体育科学)・体育科学	筑波大学大学院人間総合科学研究科 スポーツ医学専攻	研究員
久野譜也	分担 筋力及び筋量の解析	筑波大学大学院博士課程医学研究科・平成4年修了・博士(医学)・スポーツ医学(筋生理)	筑波大学大学院人間総合科学研究科 スポーツ医学専攻	准教授
前田清司	分担 心血管因子の解析	筑波大学大学院修士課程体育研究科・平成5年修了・博士(体育科学)・体育科学	筑波大学大学院人間総合科学研究科 スポーツ医学専攻	講師

研究課題 生活習慣病一次予防に必要な身体活動量・体力基準値策定を目的とした大規模介入研究

課題番号 H18—循環器等（生習）—若手—002

主任研究者 （所属施設・職名）（独）国立健康・栄養研究所・健康増進プログラム
客員研究員
（氏 名） 高橋 佳子

1. 本年度の研究成果

本年度も、大規模運動介入研究を進める上で必要な1) 研究参加者のベースライン測定、2) 運動ならびに食事の介入を行った。10月末日の段階で登録者1,259名、そのうち割付完了者が半数の645名で現在も逐次割付、観察開始者数を増加している。

1) 登録者ベースラインデータの分析

①全ての登録者の中でメタボリックシンドロームに該当するものは、男性で9%、女性で4%と、国民健康・栄養調査などによる日本人の実態よりも明らかに少なく、健康な集団である。（宮地担当）

②割付完了者のうち48%は、運動基準2006に定められた1日あたり10,000歩かつ3.3EXの身体活動基準を満たす「活動群」であった。残りの25%は「介入群」に26%は「対照非活動群」に割付けられた。（宮地担当）

③割付完了者のうち、非活動の2群の歩数は活動群の61%、身体活動量は42%とともに有意に少なかった（宮地担当）。3群間にBMI、血圧、血糖値に有意差は見られなかったが、中性脂肪は活動群で有意に低かった（宮武担当）。

④BDHQで評価したベースラインの食品・栄養素に関しては、ビタミン類の一部を除いてほとんどの食品・栄養素の摂取量に有意差は見られなかった。ベースライン時に食品・栄養摂取状況に群間差が生じなかったことは、今後の身体活動効果を独立して検証する上で好ましい。（高橋、佐々木担当）

⑤体力に関しては、活動群が他の非活動2群と比較して、最大酸素摂取量、脚伸展パワー、握力、垂直跳びに関して有意に高値を示した。（田畑、樋口担当）

⑥全登録者で全身持久力が運動基準2006を満たす者は、血圧、血糖値、IMTや動脈スティフネスなどが、満たさない者よりも有意に低く、生活習慣病リスクが低いことが示唆された。筋力や柔軟性を行ったその他の体力も、全身持久力ほどではないが、リスクとの関連が見られた。また、全身持久力や筋力といった体力は、全身の筋量や骨密度といった介護リスクとも密接に関連することが示された。（宮地、田畑、樋口担当）

2) 1年間の介入成果の分析

①1年目測定を終了した全ての被験者で、1年間の間の腹囲と体重の変化との間に1cm \div 1kgの関係が

あることが明らかとなった。両者の相関は男性で $r=0.80$ 、女性で $r=0.75$ であった。(宮武担当)

②群別の分析では、介入群では、歩数に変化は見られなかったが強度を考慮した身体活動量では2.7EXから3.5EXに0.8EX程度有意に増加した。この増加は、介入開始から6か月目までは直線的に増加し、それ以後はほぼ定常状態を保った。全ての介入群の68%が運動基準2006で定められた身体活動基準10,000歩、3.3EXを上回った。(宮地担当)

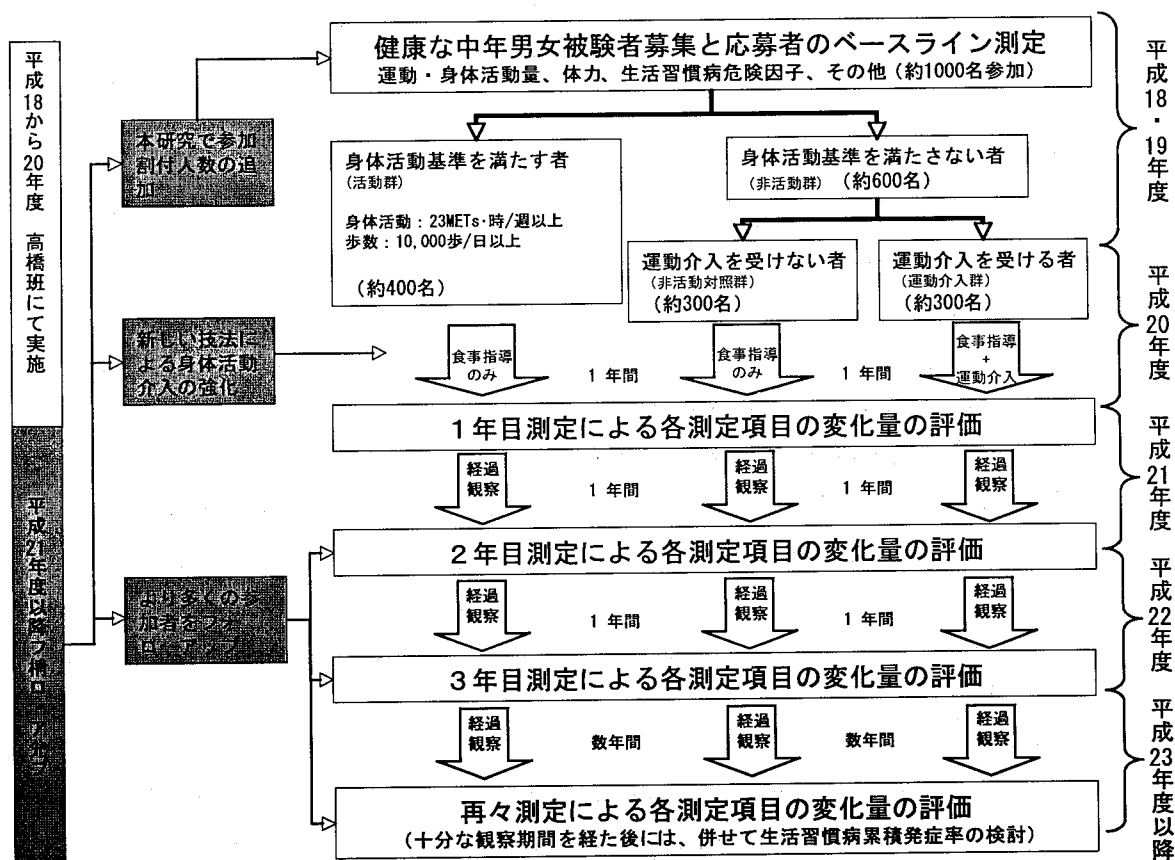
③この介入による身体活動量の増加は、1年間の有意な生活習慣病のリスクの変化を引き起こさなかった。(宮地、宮武担当)

2. 前年度までの研究成果

初年度(18年度)ならびに2年目(19年度)は、大規模運動介入研究を進める上で必要な1)データ管理・介入援助プログラムの確立、2)運動量・食事栄養調査等の妥当性の検討、3)身体活動介入プログラムの確立と効果確認、4)研究参加希望者の事前測定、5)割付・介入・観察、ならびに6)1年目測定を行った。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

1) 1,000名を超える大規模なベースラインデータの結果を整理することで、身体活動量や体力の違い、特に運動基準2006を満たすか否かが、生活習慣病のリスクに及ぼす影響を横断的ではあるが検討するこ



とができ、5. 発表論文集に示すようにいくつかの学術論文にまとめることができた。

2) 我々の実施した、1年一度の健診・体力測定・活動量を携帯・3ヶ月に一度の30分の個別面接といった比較的薄い介入によって、身体活動量を増加させ運動基準を満たさない者の半数以上に基準を達成させることが出来た点は、今後の健康日本21や特定保健指導の推進に行かすことが出来る成果と考えられる。

3) 今後、より長期にわたり被験者を追跡・観察することで、生活習慣病のリスクや発症に及ぼす影響を群別で比較して行くことと、統計的なパワーをより高めるために、登録者数の増加も図る必要があると考えられる(図1参照)。

4) 本研究の成果をもとに、2011年に予定されている運動基準ならびにエクササイズガイドの改訂に資する学術論文を執筆していく予定である。

4. 倫理面への配慮

本研究のプロトコールは、疫学研究に関する倫理指針(平成)14年文部科学省・厚生労働省告示第2号)に則り、国立健康・栄養研究所における倫理委員会の承認を得た。また、対象者への十分な説明を行い、書面による同意を得、データが対象者個人の健康管理に役立つように事後の保健指導を行う。また、既存のデータの使用も含めて、個人情報の保護等について、最大限の倫理的な配慮を払うこととする。

5. 発表論文集

宮地元彦

1. Tanimoto M, Sanada K, Yamamoto K, Kawano H, Gando Y, Tabata I, Ishii N, Miyachi M. Effects of whole-body low-intensity resistance training with slow movement and tonic force generation on muscular size and strength in young men. *J Strength Cond Res*. 2008 22(6):1926-38.
2. Kawano H, Nakagawa H, Onodera S, Higuchi M, Miyachi M. Attenuated increases in blood pressure by dynamic resistance exercise in middle-aged men. *Hypertens Res*. 2008 31(5):1045-53.
3. Miyatani M, Kawano H, Masani K, Gando Y, Yamamoto K, Tanimoto M, Oh T, Usui C, Sanada K, Higuchi M, Tabata I, Miyachi M. Required muscle mass for preventing lifestyle-related diseases in Japanese women. *BMC Public Health*. 2008,18;8:291.
4. Kawano H, Tanimoto M, Yamamoto K, Sanada K, Gando Y, Tabata I, Higuchi M, Miyachi M. Resistance training in men is associated with increased arterial stiffness and blood pressure but does not adversely affect endothelial function as measured by arterial reactivity to the cold pressor test. *Exp Physiol*. 2008;93(2):296-302.
5. Miyachi M, Ohmori Y, Yamamoto K, Kawano H, Murakami H, Morita A, Watanabe S. The Use of a Uniaxial Accelerometer to Assess Physical-activity-related Energy Expenditure in Obese Men and Women: Saku

Control Obesity Program (SCOP). *Anti-Aging Med.* 2008; 5(1): 1-5.

田畑泉

1. ○Cao ZB, Miyatake N, Higuchi M, Ishikawa-Takata K, Miyachi M, Tabata I. Prediction of VO₂max with daily step counts for Japanese adult women. *Eur J Appl Physiol.* 2008 Nov 5. [Epub ahead of print]
2. Ohkawara K, Tanaka S, Ishikawa-Takata K, Tabata I. Twenty-four-hour analysis of elevated energy expenditure after physical activity in a metabolic chamber: models of daily total energy expenditure. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(5):1268-76.
3. Midorikawa T, Tanaka S, Kaneko K, Koizumi K, Ishikawa-Takata K, Futami J, Tabata I. Evaluation of low-intensity physical activity by triaxial accelerometry. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(12):3031-8.
4. Ohkawara K, Tanaka S, Miyachi M, Ishikawa-Takata K, Tabata I. A dose-response relation between aerobic exercise and visceral fat reduction: systematic review of clinical trials. *Int J Obes (Lond).* 2007;31(12):1786-97.

佐々木敏

1. Ishikawa-Takata K, Tabata I, Sasaki S, Rafamantanantsoa HH, Okazaki H, Okubo H, Tanaka S, Yamamoto S, Shirota T, Uchida K, Murata M. Physical activity level in healthy free-living Japanese estimated by doubly labelled water method and International Physical Activity Questionnaire. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 885-91.
2. ○Okubo H, Sasaki S, Rafamantanantsoa HH, Ishikawa-Takata K, Okazaki K, Tabata I. Validation of self-reported energy intake by a self-administered diet history questionnaire using the doubly labeled water method in 140 Japanese adults *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 1343-50.

高橋佳子

1. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, Yamasaki M, Hayabuchi H, Goda T, Oka J, Baba K, Ohki K, Kohri T, Watanabe R, Sugiyama Y. Misreporting of dietary energy, protein, potassium and sodium in relation to body mass index in young Japanese women. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 111-8.
2. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C. Reproducibility and relative validity of dietary glycaemic index and load assessed with a self-administered diet-history questionnaire in Japanese adults. *Br J Nutr* 2008; 99: 639-48.

宮武伸行

1. ○Miyatake N, Matsumoto S, Fujii M, Numata T. Reducing waist circumference by at least 3 cm is recommended for improving metabolic syndrome in obese Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;79(2):191-5.
2. ○Miyatake N, Wada J, Saito T, Nishikawa H, Matsumoto S, Miyachi M, Makino H, Numata T. Comparison of muscle strength between Japanese men with and without metabolic syndrome. *Acta Med Okayama.* 2007;61(2):99-102.
3. Miyatake N, Saito T, Wada J, Miyachi M, Tabata I, Matsumoto S, Nishikawa H, Makino H, Numata T. Comparison of ventilatory threshold and exercise habits between Japanese men with and without metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(2):314-9.

4. Miyatake N, Wada J, Kawasaki Y, Nishii K, Makino H, Numata T. Relationship between metabolic syndrome and cigarette smoking in the Japanese population. Intern Med. 2006;45(18):1039-43.

樋口満

1. ○Sanada K, Miyachi M, Tabata I, Miyatani M, Tanimoto M, Oh TW, Yamamoto K, Usui C, Takahashi E, Kawano H, Gando Y, Higuchi M. Muscle mass and bone mineral indices: does the normalized bone mineral content differ with age? Eur J Clin Nutr. 2008. [Epub ahead of print]
2. Usui C, Takahashi E, Gando Y, Sanada K, Oka J, Miyachi M, Tabata I, Higuchi M. Resting energy expenditure can be assessed by dual-energy X-ray absorptiometry in women regardless of age and fitness. Eur J Clin Nutr. 2008. [Epub ahead of print]
3. Usui C, Takahashi E, Gando Y, Sanada K, Oka J, Miyachi M, Tabata I, Higuchi M. Relationship between blood adipocytokines and resting energy expenditure in young and elderly women. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2007;53(6):529-35.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機関 における 職名
高橋佳子	研究の総括ならびに食 事の調査・指導	東邦大学大学院医学研究科・ 2004・博士(医学) 栄養学・疫 学	(独) 国立健康・栄養研究 所・栄養学・疫学	客員研究員
宮地元彦	運動指導と研究データ の管理・分析・評価	鹿屋体育大学大学院・1990・博 士(体育科学)・運動生理学	(独) 国立健康・栄養研究 所・運動生理学	プロジェクトリ ーダー
田畑泉	運動指導	東京大学大学院・1986・博士(教 育学) 運動生理学	(独) 国立健康・栄養研究 所・運動生理学	プログラムリー ダー
佐々木敏	食事の調査と統計学的 検討	ルーベン大学大学院・1994・医 学博士・疫学	東京大学大学院医学研究 科・栄養疫学	教授
樋口満	体力の測定・評価	東京大学大学院・教育学研究 科・1977・教育学博士・運動生 化学	早稲田大学スポーツ科学 学術院・運動生化学	教授
宮武伸行	被験者の医事管理	岡山大学大学院医学研究科・ 1999・博士(医学)・公衆衛生学	岡山県南部健康づくりセ ンター・公衆衛生学	係長

平成21年2月9日(月)

(15:29~16:08)

座長
深谷 卓 / NTT東日本関東病院耳鼻咽喉科 部長

研究課題 未成年者の喫煙・飲酒状況に関する実態調査研究
課題番号 H19-循環器等(生習)一般-00
主任研究者 (所属施設・部署・職名) 日本大学医学部・教授
(氏名) 大井田 隆

1. 本年度の研究成果

中高生の喫煙及び飲酒行動に関する全国調査の実施：中高生の喫煙及び飲酒行動に関する全国調査を実施し、1996,2000,2004年の調査結果と比較し、その動向と変化をもたらした要因について分析し、到達点と課題を明らかにする。全国の中学校、高等学校を無作為に抽出し(2007年度調査対象校と重ならないように)、在校生徒全員に対する無記名自記式調査票による調査を実施している。調査後はその場ですぐに糊付封筒に各自封入してもらい、未開封のまま研究班へ返送してもらおう。調査内容は、喫煙行動、飲酒行動、喫煙飲酒行動と関連がある要因(家族等の喫煙飲酒行動、食生活、学校生活、等)、未成年の喫煙及び飲酒防止対策の認識、睡眠障害、こころの健康に関する問題など継続的に中高生の健康関連生活習慣および関連要因のモニタリングに必要な項目に加え、インターネットを介するタバコの購入、インターネット上での酒、タバコの広告への曝露、携帯電話の情報と健康行動との関連など青少年の健康行動を取り巻く新たな問題を検索し、評価するような内容も追加した。現在、全国の中学校より130校、高等学校より110校を無作為抽出し、対象校に調査票を送付している段階である。各学校の担任教師より生徒に調査票を配布して記入後、学校が調査票をまとめて日本大学に送付している。

2. 前年度までの研究成果

全国から中学校130校、高等学校109校を無作為抽出し、喫煙行動、ニコチン依存度、喫煙防止になるタバコ価格、喫煙者が喫煙継続をあきらめるタバコ価格について無記名自記式質問票による調査を実施した。学校調査協力率は、中学89校(68.5%)、高校79校(72.5%)であった。調査時期は2007年12月から2008年2月であった。調査票は90361通回収され、矛盾解答など不適切な調査票を削除した90039通を解析に供した。

本研究により中高生が吸い始めないと思うタバコ価格、喫煙者が止めると思うタバコ価格、ある値段になったときにとる行動が明らかになった。タバコを吸っている人がやめると思う価格、中高生が喫煙を開始しないと思う価格は、1000円以上が多かった。

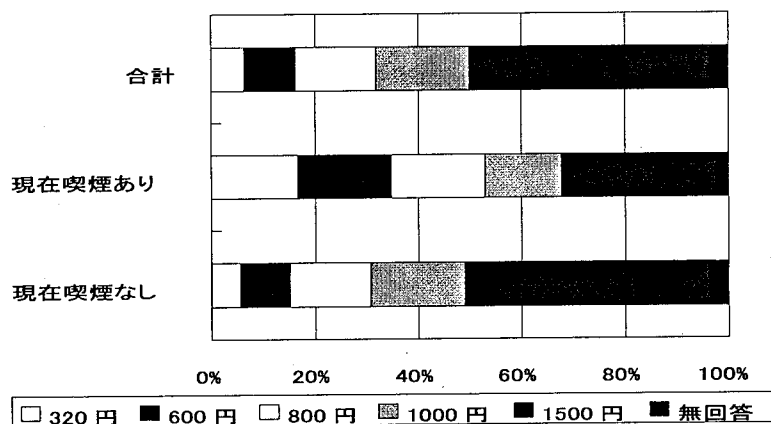
成人に対する調査(既報)によれば成人の喫煙者の5割が禁煙に踏み切るタバコ価格は550-700円である。中高生の喫煙者は、まだ喫煙習慣が成立していない者が含まれ、回答が不確かな者(態度を決めかねる者)が含まれている可能性があるが、中高生の喫煙者の過半数がタバコを止める価格は成人のそれと比較し同等か、それより高い可能性がある。従って、中高生が喫煙を開始しない、あるいは喫煙者が喫煙継続をあきらめるにはタバコ価格は少なくとも1000円程度にしたほうが良いと考えられる。それでも、中高生のうち

に既にニコチン依存度が高度で、タバコ代を多く使っている人はなかなか喫煙を止めないと考えられる。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究の目的は、わが国の中高生の喫煙及び飲酒実態とその動向を明らかにし、変動に影響を及ぼす要因の関連を検討し、わが国の喫煙、飲酒対策の推進方策を検討することである。わが国の重要な健康課題をモニタリングすること、課題を明らかにし、たばこ対策を改善するための新たな問題を検討すること、健康日本 21 および健やか親子 21 の最終評価のための情報を得るためにこの調査を実施することは必要である。その成果を用いて、わが国の現状と問題点及び解決方法を整理でき、喫煙及び飲酒対策の改善、推進のための方策を提言できる。今まで 1996 年度から 4 年に一度実施している中高生の喫煙及び飲酒行動に関する全国調査を 2008 年度に当研究班として実施予定している。なお、2007 年度には、タバコ価格に関する中高生の全国調査を行った。これは、世界的なタバコ規制の潮流のなか、わが国でもタバコ税を引き上げ（タバコ価格の上昇）、未成年者の喫煙防止をすべきであるという意見の根拠を提出するために行う。すなわち、中高生の喫煙者が喫煙継続をあきらめるような価格および未喫煙者が喫煙開始をしにくい価格を調査する意義がある。

図 未成年の喫煙を減らすために、吸っている人はタバコ1箱いくらならやめると思うか。



4. 倫理面への配慮

中高生の調査は、研究対象が人であるが、無記名の調査票による調査であるうえ、調査票は○をつけるだけのものであり、中高生の調査は一人一人に糊付き封筒を配布し、調査票を記入後即座に調査票を封筒に入れ封をするように対象校の教職員に指示するため個人を特定することはなく、記入者のプライバシーは完全に守られるようにしている。また調査に協力したくないものまで強制する調査でもないため、倫理面では問題になるような調査

査ではない。しかし、人を対象とした疫学的調査のため、主任研究者の施設の倫理審査委員会の審査を受けた。

5. 発表論文集

- 大井田隆、尾崎米厚、兼板佳孝。わが国における妊婦の喫煙状況。日本公衆衛生雑誌 2007; 54; 115-22.
- Kaneita Y, ○Ohida T, Osaki Y, Tanihata T, Minowa M, Suzuki K, Wada K, Kanda H, Hayashi K.: Insomnia among Japanese Adolescents: A Nationwide Representative Survey, Sleep 2006, 29; 1543-60.
- Kaneita Y, ○Ohida T, Takemura S, Sone T, Suzuki K, Yokoyama E, Miyake T, Umeda T: Relation of smoking and drinking to sleep disturbance among Japanese pregnant women, Pre Med 2005, 41; 877-882.
- Osaki Y, ○Ohida T, Kanda H, Suzuki K, Higuchi S, Kaneita Y, et al: Decrease in the Prevalence of Adolescent Alcohol Use and its Possible Causes in Japan: Periodical Nationwide Cross-Sectional Surveys, Alcohol Clin Exp Res. 2009, 33; 1-9.
- Osaki Y, Tanihata T, ○Ohida T, et al. Adolescent smoking behavior and related factors in Japan: Data from periodical nationwide surveys. Adolescent Health: Focused on smoking. The 39th Conference of Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health. Nov 22-25, 2007, Sakado, Saitama.
- Osaki Y, Higuchi S, Tanihata T, ○Ohida T, et al: Adolescent alcohol use in Japan, 1996, 2000 and 2004. Symposium 65: Underage drinking: epidemiology and preventive intervention in South-East Asia, the USA and Europe. The International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA) 2006 World Congress on Alcohol Research・シンポジウム・2006・Sydney.
- Osaki Y, Higuchi S, ○Ohida T, et al. Decrease in drinking prevalence among Japanese adolescents and its related factors: data from nationwide surveys in 1996, 2000 and 2004. The 1st International Alcohol Conference・国際会議の招待講演・2006・Seoul.
- Osaki Y, Tanihata T, Ohida T, Minowa M, Wada K, Suzuki K, Kaetsu A, Okamoto M, Kishimoto K. Adolescent smoking behaviour and cigarette brand preference in Japan. Tobacco Control 2006; 15: 172-180.
- Higuchi S, Matsushita S, Osaki Y. Drinking practices, alcohol policy and prevention programmes in Japan. International Journal of Drug Policy 2006;17:358-366.
- 簗輪真澄、○尾崎米厚。若年における喫煙開始がもたらす悪影響。保健医療科学 2006;54(4):262-277.
- 神田秀幸、○尾崎米厚、谷畑健生。未成年者を対象とした喫煙対策の世界的動向 - Cochrane Database of Systematic Reviews における文献考察 -。保健医療科学 2006;54(4):278-283.
- 尾崎米厚。青少年の喫煙行動、関連要因、および対策。保健医療科学 2006;54(4):284-289.
- 尾崎米厚。2004年中高生の飲酒及び喫煙行動に関する全国調査結果の速報 なぜ、中高生の飲酒率が下がったか？尾崎米厚。PREVENTION 2006;161:2-3.
- 尾崎米厚。アルコール教育。クリニカルプラクティス 2006;25(3):211-214.

- 尾崎米厚. 中高生の飲酒行動に関する最新の動向. 尾崎米厚. 中央調査社報 2006;580:1-4.
- 尾崎米厚. 飲酒行動の性差. 性差と医療 2006;3(8):821-827.
- 尾崎米厚. わが国でも国際比較のデータが必要. 世界の医学誌から 解説. MMJ 2006;2(8):695.
- Osaki Y. A report on perception of smoking prevention for children among schoolteachers in one Japanese rural community. Aust J Rural Health 2005;13(1):51-2.
- 尾崎米厚、松下幸生、白坂知信、廣尚典、樋口進. わが国の成人飲酒行動およびアルコール症に関する全国調査. 日本アルコール・薬物医学会雑誌 2005;40(5):455-470.
- 鈴木健二、尾崎米厚、簗輪眞澄、和田清、大井田隆、土井由利子、谷畑健生. 未成年者飲酒問題全国調査結果：1996年と2000年調査の比較. 日本アルコール・薬物医学会雑誌 2003;38(5):425-433.
- 鈴木健二、尾崎米厚、簗輪眞澄、大井田隆、兼板佳孝. 3回の全国調査における中高生の飲酒の減少傾向. 日本アルコール・薬物医学会雑誌 2007; 42: 129-51.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属施設および現在の専門(研究実施場所)	⑤所属施設における職名
大井田隆	調査方法検討、調査結果解釈(総括)	弘前大学・医学部・昭和53年卒・医学博士、公衆衛生学	日本大学医学部・公衆衛生部門、衛生行政学、公衆衛生学(同教室)	教授
尾崎米厚	調査の実施、データ整理、データ解析、結果集計、解釈、成果発表	島根医科大学・医学部・博士課程・平成2年卒・医学博士、寄生虫学	鳥取大学医学部・環境予防医学分野、疫学、公衆衛生学(同教室)	准教授
兼板佳孝	調査内容の検討、データの解析、データのまとめ	日本大学大学院医学研究科・平成10終了・医学博士、公衆衛生学	日本大学・医学部、公衆衛生部門、疫学、公衆衛生学(同教室)	講師
神田秀幸	データ集計解析、データのまとめ、データ還元	滋賀医科大学博課程・平成16年修了・医学博士・公衆衛生学	福島県立医科大学・衛生学・衛生学、公衆衛生学、(同教室)	講師
簗輪眞澄	飲酒調査の内容・方法検討、集計結果の解釈	金沢大学・医学部・昭和44年卒・医学博士、疫学	聖徳大学・人文学部、疫学、公衆衛生学、(同教室)	教授
鈴木健二	飲酒調査内容の検討、結果の解釈	京都大学・医学部・医学科・昭和45年卒	鈴木メンタルクリニック(同医院)	院長
樋口進	飲酒調査の内容・方法検討、集計結果の解釈	東北大学医学部医学科・昭和54年卒・医学博士、精神医学	独立行政法人国立病院機構久里浜アルコール症センター、精神医学(同病院)	副院長

研究課題 各種禁煙対策の経済影響に関する研究

課題番号 H19-循環器等（生習）一般-040

主任研究者 奈良女子大学 保健管理センター 教授 高橋裕子

1 本年度の研究成果

当研究班では平成18年度から喫煙や禁煙に関する経済影響について研究をすすめてきたが、今年度はたばこ価格（たばこ増税）と総税収についての研究を実施した。

たばこ対策の有効な手法の一つが、たばこ税の増税である。日本のたばこ価格およびたばこ税率は、欧米諸国と比較して決して高くはなく、むしろ安い部類に入る。たばこの増税は総税収の増減にかかわらず、多くの公衆衛生的なメリットを持つものである。未成年の喫煙開始を防止し、たばこ関連疾患に関する医療費や所得・労働力・税収の損失などの健康面の損失、火災に伴う損失、清掃費用など環境面の損失、喫煙時間分の労働力の損失など様々な社会的損失も防止する。一方、大幅値上げにともなう喫煙者の減少が、結果的には税収減を招くという予測もあることから、たばこ価格の値上げに反対する意見も存在することから、明瞭な根拠に基づく試算によってたばこ価格を値上げすることでどの程度税収が「下げ止まり」になるかの試算を試みた。

たばこ増税のたばこ需要、ひいては税収に及ぼす影響については、「価格が1%上昇した際に、たばこの総需要あるいは喫煙率は何%変化するか？」の指標である価格弾力性に基づく試算が主流であった。しかしながら価格弾力性の推計は小幅な値上げデータをもとに算出されたものであり、300円が一挙に1000円に値上がりするといった短期間での大幅な値上げは、過去において実施されてこなかったことから、従来の論文に掲載された価格弾力性の数値をそのまま用いた議論をすることには困難があるとの考えに基づき、仮想的な値上げを提示して調査する経済研究方法であるコンジョイント分析を基にした、税収変動予測を実施した。なおこのコンジョイント分析は本研究班の前身の平成18年度「喫煙と禁煙の経済影響に関する研究」において調査研究したものである。

なおどの程度「下げ止まり」になるかを試算するのが目的であるので、分析の基本方針として公表されているデータを用い、パラメータの数値が確定出来ない場合は税収が小さく見積もられる方向での数値の設定を行い、最低でもこれだけの税収が予測されるという推計とした。過去の日本国内での試算との相違点としては、長期再喫煙率や節煙による影響も組み込んでの需要変動および税収額を算出したこと、たばこ価格が400円、500円、600円、700円、800円、900円、1000円の場合についての試算を実施した点、さらに単年度に加え、2009年から9年間にわたる（2017年までの）税収を推定した点にある。

その結果、いずれの価格にした場合でも税収が増大し、その傾向は2017年まで継続していた。つまり「下げ止まり」になるのではなく、たばこ増税によって総税収は現在のままから下がるどころか、必ず増収となることを明確に示した。具体的には2009年1月1日に値上げを行った場合の税収のピークは一箱500円の場合は2009年に最低でも4400億円・1000

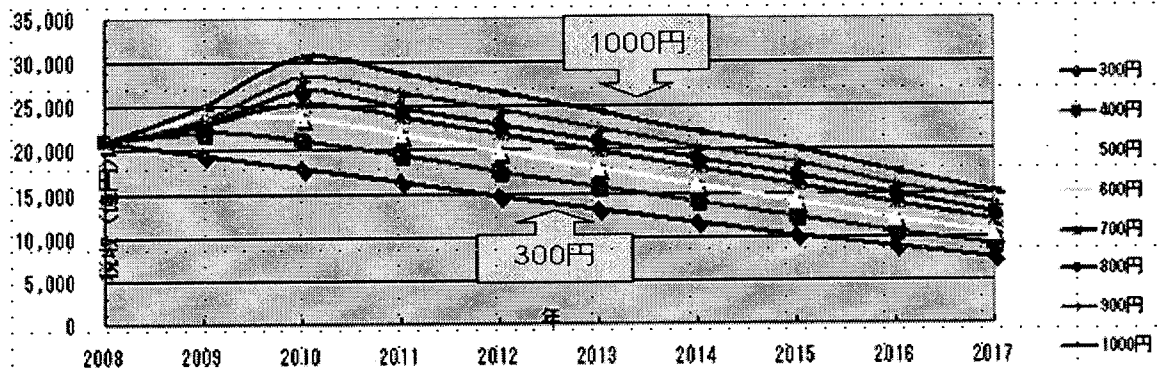
円ならば2010年に最低でも1兆2800億円が、予測される該当年度の税収よりも増収になる。増収額の総計から、2017年までの間で1箱500円ならば最低でも約4兆円、1箱1000円ならば最低でも約9兆円の増収が予測された。ここで「最低でも」増収になるとした点が重要であり、実際の増収額はさらに増加すると考えられる。なお喫煙人口の減少にともない税収は減少傾向にあるため、たばこ増税によって生じる増収額は、それぞれの該当年に予測される税収と比較したものである。

喫煙者減少による医療費削減効果については現時点では試算結果は公開していないが、医療費削減効果が発現すると考えられるまでの直近の9年間において、税収を最低に見積もる試算でも税収面で増収になることを提示した点が、今回の報告の重要と考えられる点である。

年次・価格別のたばこ税収予測（総額表示、単位：億円）

年次/価格	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
300	20,898	19,439	17,899	16,376	14,725	13,151	11,521	10,189	8,823	7,590
400	20,898	22,139	21,181	19,387	17,568	15,754	13,977	12,224	10,605	9,124
500	20,898	23,889	22,499	21,775	19,811	17,836	15,987	14,338	12,691	11,201
600	20,898	23,585	24,804	22,318	20,958	18,986	16,978	15,024	13,038	11,219
700	20,898	22,363	25,569	23,740	21,822	19,844	17,849	15,980	13,864	11,927
800	20,898	22,897	26,694	24,893	22,970	20,966	18,925	17,120	14,953	12,778
900	20,898	23,509	28,997	26,551	24,560	22,470	20,329	18,522	16,078	13,891
1000	20,898	25,835	29,699	28,688	26,571	24,348	22,047	20,181	17,599	15,262

クフエゾ



2 前年度までの研究成果

「健康日本21」や健康増進法、FCTCの発効等、最近の喫煙や禁煙をめぐる状況が大きく変化しつつある事情を踏まえ、「平成18年度厚生科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）喫煙と禁煙の経済影響に関する研究」（主任研究者 高橋裕子）では喫煙によるコストやたばこ価格の値上げによる影響について確実性を高めた数値を出すことを目的として喫煙者と非喫煙者の医療費のレセプトベースによる比較算定をおこない、喫煙者は全年齢層で非喫煙者より医療費が高いことや国民総医療費に占める喫煙による超過医療費の割合を実測値として算定した。これは、従来一部にあった「喫煙者のほうが医療費が安い」という意見に対して確実な根拠にもとづいて反論するものであり、本研究は喫煙者・非喫煙者の医療費の多寡の論争に終止符を打つものとなった。

さらに「どのようにすれば喫煙率の引き下げの数値目標を達成できるか」「禁煙率引き下げの社会経済効果はどれだけか」の2つの命題に適切に回答しうるモデルとして精緻な喫煙禁煙行動経済学モデルを開発した。

平成18年度「喫煙と禁煙の経済影響に関する研究」に引き続き、19年度の「各種禁煙対策の経済影響に関する研究」においては18年度の研究成果を踏まえ、さらに広い範囲の禁煙対策の経済影響について確実性を高めた評価を目的とした。まず平成18年度研究で開発したモデルを用いて、年齢・性別・タバコに関する医学知識、ニコチン依存度、学歴、収入をパラメーターとしてタバコ価格が喫煙行動に及ぼす影響をコンジャンクション分析によって算出した。その結果、タバコ価格は喫煙者の禁煙決意の促進に重要な変数であったがその効果はニコチン依存度が高くなるほど小さく、高度ニコチン依存を有する喫煙者の50%が禁煙を決意するのはタバコ価格が700円まで値上がりしたときであることが判明した。また高度ニコチン依存者では価格以外の要因はほとんど禁煙促進効果をもたず、低・中度ニコチン依存者では価格以外の要因が効果的であった。こうした価格以外の要因のひとつに公共交通機関の禁煙化が挙げられる。19年度の調査によってタクシーの全車禁煙化は喫煙する乗客の25%に禁煙決意促進効果が見られることが判明した。

ついで19年度には25万人を対象とした追跡調査（前向き調査）を実施し、禁煙が成功する確率に与える要因（時間やリスクに対する態度、禁煙に対する成功の見通し、ニコチン依存度など）を特定化し、禁煙の継続確率をシミュレーションするモデルを発展させた。喫煙者のうち直近1ヶ月の禁煙開始者の出現率は0.4%であり、追跡調査5ヵ月時点での禁煙継続率は52.8%でFTNDが中程度の群において禁煙成功が多かった。医療機関受診者など禁煙プログラムの参加者の禁煙継続率に関しては既存データがあるが、今回の追跡調査はプログラムに参加しない自力禁煙も含めた禁煙継続率についての実測データであり、実社会での禁煙実態をより正確に反映したものといえる。

喫煙による超過医療費に関しては平成18年度研究において歯科も含めたレセプトベースでの算定を実施しているが、歯科領域は禁煙導入や継続に関して他の医療分野と異なる影響力を有することから、歯科での禁煙支援における経済影響の算定を実施した。その結果平成15年度の喫煙の歯周疾患における超過医療費はオッズ比と喫煙率を用いて1353億円と推定した（歯周疾患医療費の19.8%、総歯科医療費の5.3%）。

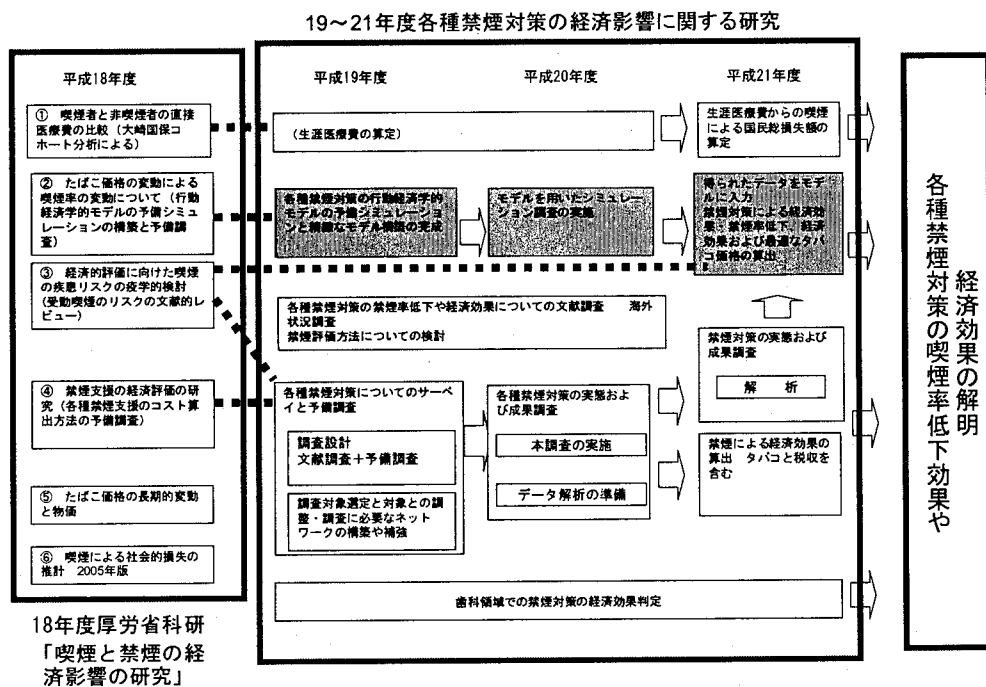
3 研究成果の意義および今後の発展

本研究の第一の特徴は「確実性を上げた経済影響の推定」である。その一つが平成18年度のレセプトベースからの超過医療費や生涯医療費の算定であり、「喫煙者のほうが医療費が安くすむ」との誤った意見に対しての討議に終止符を打つものとなった。今年度実施した「たばこ増税による総税収への影響の試算」も同様に、従来にない確実性を挙げた緻密な試算を実施し2009年1月1日に値上げを行った場合の税収のピークは一箱500円の場合は2009年に最低でも4400億円・1000円ならば2010年に最低でも1兆2800億円が、予測される該

当年度の税込よりも増収になることを示した。増収額の総計から、2017年までの間で1箱500円ならば最低でも約4兆円、1箱1000円ならば最低でも約9兆円の増収が予測された。ここで「最低でも」増収になるとした点が重要であり、実際の増収額はさらに増加すると考えられる。

本研究の第二の特徴は「幅広い禁煙対策の経済評価」である。今回評価対象とする禁煙対策の中には健康教育や場の禁煙化や歯科や薬剤師による禁煙支援など、禁煙保険診療以外の広い範囲の禁煙対策が含まれ、タバコ価格値上げによる国内諸データや諸外国における実態もふくめて幅広い領域の禁煙対策の経済影響を評価する。次年度は本研究の最終年度であり、今後は経済モデルへのデータの収集を実施入力するとともに、たばこ増税の医療費への影響やさまざまな禁煙対策の経済効果を検討する。

この二つの特徴により、本研究における各種禁煙対策による喫煙率低下効果と経済影響研究は日本の禁煙政策の学術的基礎付けを与えてきたが、今後もさらに確固たる論拠を日本の禁煙政策に与えるものであり、意義深い。



4 倫理面への配慮

本研究は、現在終了している部分までは個人識別指標のない既存資料を用いておこなう研究であり疫学研究に該当しない。今後進める予定の経済影響研究において個人情報の提供を受ける場合については、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し、対象者への十分な説明と承諾を得た上で行うこととし、資料は厳重に保管・管理し、匿名化をおこなうなどプライバシーの保護に十分配慮する。さらに研究代表者の所属する倫理審査委員会の承認を得て研究を実施する。

5 発表論文集

- ・高橋裕子 各種禁煙対策の経済影響に関する研究 平成20年度厚生労働科学研究費 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業及び推進事業 2008
- ・高橋裕子 禁煙科学の新展開 医学のあゆみ 2008 Vol.226 No.6・7 461~465
- 清原康介、井谷百合、松本善孝、高橋裕子 学校敷地内禁煙化と教職員のタバコに対する意識および態度—敷地内禁煙実施校と未実施校との比較研究— 禁煙科学 2008 Vol.2 (3) 11~16
- ・加藤秀子、中山健夫、高橋裕子 就学前後喫煙防止教材配布校における小学5年生の喫煙に関する質問表調 禁煙科学 2008 Vol.2 (3) 17~24
- ・五十嵐 中、池田俊也、後藤励、清原康介、三浦秀史、高橋裕子、西村周三 たばこ増税が総税収に及ぼす影響の推計~コンジョイント分析に基づく推計~ 禁煙科学 2008 Vol.2 (3) 25~35
- ・Goto, R., S. Nishimura, and T. Ida (2007) "Discrete Choice Experiment of Smoking Cessation Behaviour in Japan," Tobacco Control vol.16.5: 336-343.
- ・後藤励、西村周三、依田高典 (2007) 「禁煙意思に関するコンジョイント分析」厚生の指標 54.10: 38-43. 2007
- ・後藤励 たばこ価格 禁煙指導・指導者のための禁煙科学 2007 59-61
- ・高橋裕子 大学禁煙化プロジェクトと国立大学禁煙化調査 禁煙指導・支援者のための禁煙科学 2007 246-278
- ・高橋裕子 禁煙支援におけるメリットの使い方 禁煙指導・指導者のための禁煙科学 2007 430-433
- ・高橋裕子 女性への禁煙支援 禁煙指導・支援者のための禁煙科学 2007 223-227
- ・高橋裕子 行動療法とソーシャルサポート 禁煙指導・支援者のための禁煙科学 2007 99-102
- ・三浦秀史 高橋裕子インターネットを用いた禁煙支援 禁煙指導・支援者のための禁煙科学 (日本禁煙科学会編) 2007 103-107
- ・清原康介・三浦秀史・高橋裕子 大分市におけるタクシー全車禁煙化~実施1年後のタクシー会社経営者への調査報告 禁煙科学 2007 1 (2) 16~19
- ・小島美樹、埴岡 隆、平田幸夫、井下英二、尾崎哲則: 歯科禁煙治療の普及による医療費削減効果推定モデル構築のための基礎的検討, 日本禁煙科学会, 2007.
- ・辻一郎 栗山進一 喫煙が医療費に及ぼす影響 禁煙指導・指導者のための禁煙科学 2007 54-56

6 研究組織

①研究者名	②分 担 す る 研 究 項 目	③最 終 卒 業 校 ・ 卒 業 年 次 ・ 学 位 及 び 専 攻 科 目	④ 所 属 研 究 機 関 及 び 現 在 の 専 門 (研 究 実 施 場 所)	⑤所 属 研 究 機 関 に お け る 職 名
高橋裕子	研究統括 禁煙対策の経済影響に関する研究	京都大学医学部・昭和53年卒・医学博士・内科学	奈良女子大学保健管理センター・予防医学	教授
池田俊也	禁煙支援の経済評価の研究	慶應義塾大学医学部・昭和62年卒医学博士・医療経済学	国際医療福祉大学薬学部	教授
川村 孝	各種禁煙対策の実態把握と成果分析の疫学的妥当性の検討	名古屋大学医学部昭和53年卒・医学博士・内科学	京都大学保健管理センター・社会医学 疫学	教授
中山健夫	糖尿病の受動喫煙リスクとその経済的影響の評価	東京医科歯科大学・昭和62年卒・医学博士・社会医学	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系・健康情報学	教授
埴岡 隆	歯科受診喫煙者の事態把握と歯科領域での禁煙対策による喫煙率低下効果の推計	大阪大学歯学部・昭和56年卒・歯学博士・予防歯科学	福岡歯科大学 歯学部	教授
平田幸夫	歯科禁煙対策の喫煙率低下・経済効果モデルの開発及び推計	神奈川歯科大学・昭和55年卒・歯学博士・歯科医療社会学	神奈川歯科大学・歯科医療社会学	教授
三浦秀史	禁煙評価方法の検討 禁煙対策の実態及び成果調査と経済評価	静岡大学工学部・昭和55年卒・学位なし情報工学	禁煙マラソン・禁煙健康ネット・予防学	事務局長
東山明子	健康教育の経済評価	奈良女子大学文学部・昭和53年卒・医学博士・運動心理学	畿央大学健康科学部・健康心理学	教授
長谷川浩二	禁煙対策特に禁煙治療の経済評価	京都大学医学部・昭和60年卒・医学博士・循環器内科	国立病院機構 京都医療センター臨床研究センター	部長
山縣然太郎	禁煙評価方法の検討	山梨医科大学医学部・昭和61年卒・医学博士・公衆衛生学	山梨大学大学院医学工学総合研究部	教授
後藤励	禁煙対策のタバコ消費量に与える影響	京都大学医学部・平成10年卒・経済学博士・医療経済学	甲南大学経済学部	准教授

研究協力者

- 辻 一郎 東北大学医学部 公衆衛生学 教授
 中原俊隆 京都大学大学院 医学研究科社会健康医学系 教授
 今中雄一 京都大学大学院 医学研究科社会健康医学系 教授
 五十嵐中 東京大学大学院薬学系研究科 特任助教

研究課題：「わが国における飲酒の実態ならびに飲酒に関連する生活習慣病、公衆衛生上の諸問題とその対策に関する総合的研究」

課題番号：H19-循環器等（生習）—一般—008

主任研究者 慶應義塾大学 名誉教授 石井 裕正

1、本年度の研究成果

1) 研究課題 A

今年度の研究課題は以下の3課題であり、具体的な内容は以下の通りである。

1. 多量飲酒者に対する介入手法開発と有効性評価に関する研究

昨年度は研究プロトコルの作成、パイロット研究および介入実施者に対する教育を行なった。今年度は実際に多量飲酒者に対するブリーフインターベンション (BI) の介入を開始した。昨年度2月29日～3月1日に実施した介入実施者に対する講習会で、介入に参加していただける施設を同定した。その結果、診療所・総合病院が8施設、職域が7施設あった。エントリーは、平成20年5月～10月までに345例あった。内訳は病院・診療所が25例、職域が320例であった。これ以外に対照群を置かず変則的に集団で介入を実施している1施設に46例のエントリーがあった。現在、最も早い対象者で介入後6ヵ月が経過している。エントリーは特に病院・診療所を中心に平成21年5月末まで継続する。次年度には、BI および日記介入の効果について明らかになる。

2. 成人の飲酒および関連問題の実態に関する調査

今年度は6月～7月に本調査を実施した。全国356地点に全体で7,500名の対象者を割り当て、選挙人名簿を使用して20歳以上の男女を無作為に抽出し対象とした。回収数は男性 (N=1,880)、女性 (N=2,243) で、合計4,123名であった。個人情報保護法施行のためか、前回調査(2003年)に比べて回収率はかなり下がった(72.8%→55.0%)。今後、今年度末にかけてデータの解析を行い、現時点でのわが国の飲酒時実態を明らかにしていく。

2) 研究課題 B

今年度の研究課題は以下の6課題であり、具体的な内容は以下の通りである。

1. 日本人男性における飲酒とメタボリックシンドロームの疫学に関する研究

飲酒は血圧を上昇させる一方で、HDL コレステロールの上昇をもたらす。そこで、男性一般集団におけるメタボリックシンドロームの状況および飲酒との関連を明らかにすることを目的とした。対象は滋賀県草津市に在住の男性のうち、無作為に抽出されて40歳代313名、60歳代411名(受諾率約50%)とした。メタボリックシンドロームの有病率は、40歳代・60歳代とも、1日あたり2合以上の飲酒で3割程度に上昇したが、統計学的に有意な差は見られなかった。1日あたりの飲酒量毎にみたメタボリックシンドロームを構成する要素の有病率を示すと、40歳代では飲酒量が1日2合を越えるとメタボリックシンドロームの有病率が高くなっていった。また、60歳代では飲酒量によらず非飲酒者より飲酒者の方がメタボリックシンドロームの有病率が高かった。飲酒量との間に有意な関連があった要素は、血圧、HDL コレステロール、40歳代の中性脂肪であった。

2. 職域における飲酒パターンと脂肪肝、メタボリックシンドロームの発症、進展との関連に関する研究

大手自動車会社従業員25歳1182人(女性137人)、30歳2359人(同254人)、35歳2099人(同135人)を対象として5年間追跡した。エタノール換算1日摂取5ml未満をランク0、5～17.5mlをランク1、17.5ml以上をランク2とした。前後の健診結果と治療歴より、5病態(肥満、高血圧、脂質異常、高血糖、肝障害)を特定健診診断基準に準じて判定した。腹囲測定についてはBMIで代用した。5年後のそれぞれの病態に関する危険因子を多変量解析で分析すると、肝障害は、高血糖、MetS発症の危険因子と考えられた。男性飲酒ランク2は肥満、高血圧発症の危険因子であった。

3. アルコール性脂肪性肝障害のメタボリックシンドロームにおける役割に関する検討

脂肪性肝炎患者では単純性脂肪肝患者に比し、肝内に鉄の蓄積及び肝組織内8-OHdG量より評価した酸化ストレスの増加を認めた。脂肪性肝炎においては肝脂肪化とインスリン抵抗性、及び鉄過剰蓄積は共に肝内酸化ストレスと相関していた。除鉄療法によってNASH患者の一部に肝内酸化ストレスの軽減を認めた。以上より、脂肪性肝炎の病態には肝脂肪化・インスリン抵抗性・鉄過剰が相互に関連し、酸化ストレスの発生を介して形成されるものと考えられた。

人間ドッグ受診者27,665名を対象に、脂肪肝や肝障害に及ぼす飲酒の影響の検討では、飲酒回数よりも飲酒量が脂肪肝及び肝障害に関連する可能性が示唆された。

また、アルコール性肝障害(ALD)と診断された症例の肝細胞癌(HCC)の非合併例と合併例での肥満・高血圧

(HTN)・2型糖尿病(DM)・脂質異常症の頻度、慢性膵炎と他臓器癌の合併頻度等に関し、1)全ALD 2)アルコール性肝硬変(LC-Alc;臨床的あるいは組織学的に診断)のみにおいて検討した。ALDのHCC合併のリスクとして、高齢、男性、LC、肥満、HTN、DMが挙げられた。

4. わが国におけるアルコール性肝・膵障害の実態調査

飲酒量とアルコール性肝障害や膵障害発症の関連を検討するために、日本消化器病学会認定、関連施設の病院1,400施設に対して、平成19年4月から平成20年3月までに受診した肝硬変と急性、慢性膵炎の成因別のアンケート調査の依頼を発送しており、平成21年1月までに回収予定である。飲酒習慣と肝硬変や急性、慢性膵炎の発生との関連を検討するために、アルコール性の場合は個人調査票もあわせて記入いただく予定であり、アルコール性肝硬変、急性、慢性膵炎患者の飲酒量、飲酒開始時期、飲酒期間、飲酒の様態を調べ、飲酒習慣とアルコール性肝硬変、急性、慢性膵炎発生との関連も検討する。

5. 問診票による食道咽頭癌の上位10%高リスク群の特定と検診への応用に関する研究

我々は、多施設症例対照研究(Carcinogenesis 23:1851-9, 2002)の報告された結果に基づいて、飲酒喫煙食習慣を加えた問診票を用いて食道癌のリスク上位10%群を特定する方法を開発した。この症例・対照を用いて検討すると、食道癌と下咽頭癌の約60%はこのリスク上位10%から発生することが示唆され、この群の内視鏡検診により2-1%の頻度で食道癌が診断されると推定された(CEBP, 2008)。また最長7年にわたり対照群407例を食道ヨード染色による内視鏡検査で追跡したところ、食道癌6例、咽頭癌2例が診断され、うち6例は問診票評価でリスク上位10%から発生していた。100 person-years 当たり食道癌は2.32の頻度であり上記予測値と一致した(CEBP, in press)。この問診票を現在5施設で40歳以上の内視鏡検診受診男性に記入してもらっており、より多くの対象で有効性を検討中である。

6. アルコール関連問題の予防活動に関する調査

現在酒類業界がCSR事業の一環として行っているアルコール関連問題改善のための諸活動について、一般消費者等がどれだけこのことを承知しているかをアンケート形式(Q&A方式)で尋ね調査した。

調査対象及び件数は、①インターネット調査(Gooリサーチ登録モニター)1,104件、②妊産婦医療機関の医師・妊産婦(成育医療センター、愛育病院、日赤医療センター)503件(医師64件、妊産婦439件)、③学会等イベント来場者(市民公開講座、健康日本21医師と共に歩こう)127件である。

酒類業界の取り組み(特に注意表示について)の周知度・認知度は大変高く、また、こうした取り組みの必要性・有効性についても極めて高率であるということが判明した。更に、酒類業界の取り組み・活動を知っている人ほど、その活動の必要性・有効性が高いことが判明した。

2. 前年度までの研究成果

1) 研究課題A

本分担研究の目的は、我が国のアルコール関連問題の低減に資するための基礎資料を提供することにある。これは、2005年以降継続している世界保健機関によるinitiativesに沿ったものである。1)成人の飲酒実態と生活習慣に関する実態調査研究、2)多量飲酒者に対する治療的介入手法の開発とその効果評価に関する研究、3)疾病負荷、アルコールの社会的コストの時系列推計等の研究を行う。調査の内容は、わが国成人の飲酒パターンおよびアルコール関連問題の実態評価が中心である。しかし、今回は以上に加えて、①飲酒運転の実態と意識、②タバコ依存の実態、③病的賭博(ギャンブル依存)の実態、④インターネット嗜癖の実態等についても調査する。

1)成人の飲酒実態と生活習慣に関する実態調査研究では、今年度は調査票の原案を作成し、それをもとにして予備調査を行った。この結果を基に、調査票を一部修正し、次年度に約8,000名を対象に本調査を実施する予定である。本研究により、アルコール関係は2003年からのモニターが可能となるとともに、飲酒運転等の新しいデータが提供でき、様々な方面に活用されることが期待される。

2)多量飲酒者に対する治療的介入手法の開発とその効果評価に関する研では、わが国では飲酒量低減のための介入手法開発に関する研究が、これまでほとんどなされていないため、今回われわれは、ブリーフ・インターベンションを効率的に、コメディカルスタッフが中心に実践できるように、新たに教育用テキスト、ワークブック、飲酒日記などのツールと介入者向けマニュアル草案を開発、作成した。今後、従来のブリーフ・インターベンションを改良した手法による介入の効果、介入後3ヶ月と12ヶ月の効果評価を1週間の総飲酒量、過去1ヶ月間の多量飲酒日数などを指標に行い、医療機関と職域を中心に検証する予定である。また、今年度は多量飲酒者に対して治療的介入を行う人材育成のための研修プログラムを作成し、約60名の参加者を集め久

里浜アルコール症センターにおいて2日間の研修会を開催した。

また、アルコール関連問題について、酒類を社会に提供する側がどのような対策を講じ、かつ取り組みを行ってきているかを、ヒアリングとアンケート調査に基づいて調査した。

アルコール関連問題について酒類業界は、自ら取り組む課題は、未成年者飲酒の防止、飲酒運転の防止、イッキ飲み・社会的迷惑行為の防止、妊娠中・授乳期の飲酒防止、適正飲酒の啓発、大量飲酒の防止、疾病予防などの5つであるが、酒類業界では『未成年者飲酒の防止』にもっとも多く努力を注いでいるし、関心度も高い。とくに酒類小売業界はその業態からいっても、積極的に未成年者への販売を防止することに努力してきた。対面販売における年齢確認作業は調査では95%がなされていると答えている。『飲酒運転防止』の問題についても取り組みは全国的になされている。

『イッキ飲み・社会的迷惑行為の防止』に関して、酒類業界は積極的に啓発を行ってきた経緯がある。これにより少なくともイッキ飲みについては減少傾向を示している。『妊娠中・授乳期の飲酒防止』は3年ほど前から取り組みを始めたもので、現在のところ、酒類の商品・広告に記載される注意表示事項として全国的に表示が実施されているが、啓発活動などに取り組んでいる団体は限られている。『適正飲酒の啓発・大量飲酒の防止・疾病予防など』の問題は広義の適正飲酒の啓発に収斂される。この取り組みは常に継続して行われるべきと認識されているが、中小企業では難しく、主に大規模企業に依存せざるを得ないのが現状である。

2) 研究課題B

本研究の目的は、アルコール飲料の有害使用による生活習慣病としての循環器疾患、肝臓疾患、消化管癌の実態を全国調査し、メタボリックシンドロームとの関連性を追及し、得られた成果をもとに医療制度改革に基づく生活習慣病予防の保健指導プログラムの効果的実施を推進することである。

循環器疾患については、わが国における飲酒の実態及び飲酒による健康影響について明らかにするために、①日本人一般集団における飲酒習慣と冠動脈石灰化の関連、及び②勤務者の飲酒実態と肝機能障害ならびにこれらの項目が糖尿病発症に与える影響を検討した。①の研究では、冠動脈石灰化危険度を表すオッズ比がいずれの年代でも飲酒量とJ型の関連を示し、オッズ比が最低になる1日当たり飲酒量は、40歳代で日本酒2合相当、60歳代で日本酒1合相当であったことから中等度飲酒が潜在性動脈硬化に対しても負に関連していること、また適切な飲酒量が年齢によって変化する可能性を示唆した。②の研究では、飲酒量に関わらずγGTP (GGT) 高値が糖尿病発症の危険因子であること、またGGT低値でも1合以上飲酒者は発症リスクが高く、1合未満の飲酒が望ましいと考えられることを明らかとした。以上より、適量飲酒(1日平均1合未満)を勧告すること、GGT値の定期的なモニターが飲酒による健康被害を軽減させることが示唆された。

肝、膵疾患については、日本消化器病学会認定、関連施設1234施設に対して平成18年度に入院した肝硬変患者の成因についてのアンケートを行った。アルコール性肝硬変患者については、飲酒量、飲酒期間を調査し、その性差につき検討した。また、肥満や糖尿病などの合併症の影響についても検討を行った。アルコール性肝硬変の成因のうちアルコール単独によるものは、10年前に比して微増傾向にあるが、アルコール性+ウイルス性症例は有意に減少していた。5合未満の飲酒で肝硬変に至った群では、糖尿病、胃切除、肥満などのアルコール性肝硬変進展促進因子の合併が多く、肝硬変進展に関与していることが示唆された。女性のアルコール性肝硬変は男性と比較し短期間で進行し、女性は糖尿病、胃切除、肥満などのアルコール性肝硬変進展促進因子とは独立した危険因子であることが示唆された。急性および慢性膵炎患者に関しても、同様のアンケート調査を行った。成因別ではアルコール性が急性膵炎の31%、慢性膵炎の62%を占め、主要な成因と考えられた。アルコール性急性膵炎では男性が女性の8.0倍、アルコール性慢性膵炎で14.8倍と圧倒的に男性が多かった。アルコール性急性膵炎患者の平均年齢は男性で51.8±13.5歳、女性で43.6±13.1歳であった。アルコール性慢性膵炎患者の平均年齢は男性55.6±11.5歳、女性44.7±9.1歳で、どちらも女性のほうが若年であった。またアルコール性急性膵炎の女性の飲酒量は男性に比し少なかった。女性は少量の飲酒でも男性より膵炎を発症し易い可能性が示唆された。

職場健診でしばしばみられる肝機能障害(脂肪肝)とメタボリックシンドロームとの関連についての検討では、職場健診受診者(25歳、30歳、35歳)を対象に、観察開始時点で肥満、血圧、脂質、血糖値が全て正常な者で、5年後にそれぞれの項目が異常となる割合を観察開始時点での肝機能障害の有無と飲酒量で比較した。対象全体をまとめて解析すると、飲酒量は高血圧と、肝機能障害は高血糖発症と関連していた。

アルコール性脂肪性肝障害のメタボリックシンドロームにおける役割に関する検討では、C型慢性肝炎や脂肪性肝障害では鉄過剰と肝内酸化ストレスの亢進を認め、肝障害と正の相関を持つこと、肝細胞DNA障害は発癌過程に深く関与することが示された。アルコールにより惹起される鉄過剰状態はアルコール性肝障害の進展

因子として重要な貢献をなし、またインスリン抵抗性を増強することから飲酒とメタボリックシンドロームとの関連を理解する手がかりになると考えられる。

食道癌高危険群の間診票による特定と内視鏡検診に関する研究では、簡易フラッシング質問紙法を用いた間診票は食道癌の上位10%の高リスク群を特定し、食道癌の60%はこの群から発生することが示唆された。間診票を用いた高リスク群の特定とその内視鏡検診の有効性を多施設で検証する研究を開始した。

3、研究成果の意義および今後の発展

研究課題 A

「多量飲酒者に対する介入手法開発と有効性評価に関する研究」では、今年度実際に対象者のエントリーが開始された。10月末までに職域を中心に345例のエントリーがあり、研究を継続中である。今後エントリーを平成21年5月末まで延長してエントリー数を増やし、信頼性の高い研究を目指す。結果は次年度となるが、本研究から多量飲酒削減のための根拠に基づくBI手法が提供され、将来マニュアル化される。「成人の飲酒および関連問題の実態に関する研究」については既に調査を終了し、PCへのデータの入力も終了している。今年度末までに、解析を終了させ報告書にまとめる。本研究からアルコール消費および関連問題の実態把握と2003年からのモニタリングが可能になる。アルコールの社会的費用およびDALYs・QALYSの計算は次年度に行う。また、可能なら次年度に救急医療現場におけるアルコール関連問題の実態のパイロット調査を行うことを検討している。

研究課題 B

1. 日本人男性における飲酒とメタボリックシンドロームの疫学に関する研究

この解析より、年齢層に関わらず、1日あたり2合を越える飲酒はメタボリックシンドロームを引き起こすことが示唆された。適量飲酒は循環器疾患に対して予防的に働くが、2合を超える飲酒者は40歳代・60歳代ともに2割以上の割合を占めており、今後の介入の方向性を示すものと考えられた。

本研究は潜在性動脈硬化の一般集団における疫学研究として行ったものであり、今後のこの研究の発展として、飲酒と潜在性動脈硬化との関連、飲酒と脂肪肝との関連の検討などが考えられる。

2. 飲酒量と脂肪肝、メタボリックシンドロームの発症に関する研究

職場健診における肝機能障害の重要性が明らかにされた。今後ALDH2遺伝子型を簡易間診票で行い、飲酒量、ALDH2遺伝子型との関連を明らかにする。この結果、個々の従業員に対するより細かい指導が可能となる。

3. アルコール性脂肪性肝障害のメタボリックシンドロームにおける役割に関する検討

飲酒とメタボリックシンドロームの関連を、脂肪性肝障害とインスリン抵抗性の面から明らかにすることで、癌を含む生活習慣病の予防・制御につながる、より適切で戦略的な飲酒のあり方を示すことができると期待される。

今年度以降、以下の項目の検討を行っていく。

肝内酸化的DNA障害から脂肪性肝炎からの発癌率推計を行い、発癌率をフォローアップする。

脂肪性肝障害を有する症例において、飲酒量と糖代謝異常の有無、高血圧、高脂血症、HOMA-IR法で評価したインスリン抵抗性および頸動脈内膜厚など動脈硬化指標との関連を検討する。

鉄代謝関連因子、アディポネクチン、レプチン、TNF α を測定し、これらのインスリン抵抗性および肝障害進展における意義付けを、肝脂肪化とアルコールの消費量との面から検討を加える。

以上2項目に関しては、特に飲酒量の増加により諸パラメータが2相性の変化を示すか解析し、少量のアルコールが動脈硬化抑制に働き、アルコール量が増えたとむしろ促進するという仮説を検証する。

アルコール量減量、食事療法、体重コントロール、運動など生活習慣の改善の指導により、あるいはPPAR γ 作働薬などの薬剤投与により、肝脂肪化の改善がインスリン抵抗性とメタボリックシンドロームの病像に及ぼす効果を調べ、アルコール消費量適正化の治療学的意義を明らかにする。

飲酒量の増加にともない、脂肪肝発生率と γ -GTPが増加したが、同時にBMIも増加しており、飲酒者における脂肪肝及び肝障害患者の生活指導を考える上では、飲酒量に注意が必要であるとともに、生活習慣や食生活の変化を介した肥満に対する対策も重要である。

また、ALDのHCC合併のリスクとして、高齢、男性、LC、肥満、HTN、DMが挙げられ、これにより経過観察上効率的なHCCの拾い出しが可能となり予後改善に繋がると期待される。今後は、非アルコール性脂肪性肝障害を含め脂肪性肝障害に検討範囲を拡大し、肝障害と飲酒・メタボリックシンドローム・食習慣との関連、合併HCCの特徴、治療への反応性や予後、他臓器癌に関しては症例を集積し効率的な診断に繋がる高リスク群の同定等

を検討する。

4. わが国におけるアルコール性肝・膵障害の実態調査

本研究により、本邦での肝硬変、急性、慢性膵炎の成因が明らかとなる。飲酒習慣と肝硬変や急性、慢性膵炎の発生との関連も検討できる。今後は、さらに症例を増やすとともに、発生時期や重症度と飲酒量と飲酒開始時期、飲酒期間、飲酒の様態との関連を調べ、その予後や治療への反応性についても検討する。本研究によって、肝硬変、急性膵炎および慢性膵炎の病態におけるアルコールの役割が具体的に明らかとなり、予防医学的な対策の構築に貢献できると考える。

5. 問診票による食道咽頭癌の上位10%高リスク群の特定と検診への応用に関する研究

この問診票による食道癌検診の有効性は効率のより検診がけでなく、生活習慣の変化による予防的な効果も期待される。

6. アルコール関連問題の予防活動に関する調査

酒類業界のアルコール関連問題への取り組み等に関するこのような調査は初めてのことであるが、この問題に対する一般消費者等の周知・認知状況は大変高く、また、こうした業界の取り組み・施策に対する評価も高いものがあり、更に業界取り組み・活動を知っている者ほど、そうした活動・施策の必要性・有効性を強く認識しているということは、この問題に対する業界活動施策の方向・ベクトルが間違っていないということの証左であり、極めて意義深いものがある。

今後は認知度・周知度の更なる向上・徹底を図ると共に、これが低いもの・余り高くないもの（施策）についていかにこれを高めるかについて検討し、アルコール関連問題改善の一助になるよう努める必要がある。

4. 倫理面への配慮

すべての研究において各研究施設での倫理委員会の承諾を得て研究を実施している。また、研究への参加にあたり、患者には十分な説明、すなわち、研究の概略と意義、また参加を拒否しても不利にならない旨の説明を行い、個人情報取り扱いを厳格にすることを確認した上で書面にて同意を得る。なお、本研究では、ヒトゲノム、遺伝子情報は取り扱わない。また、得られたデータに関して個人情報の扱いに充分留意する。

5. 発表論文集（2008年分一部抜粋）

Osaki Y, Tanihata T, Ohida T, Kanda H, Suzuki K, Higuchi S, Kaneita Y, Minowa M, Hayashi K: Decrease in the Prevalence of Adolescent Alcohol Use and its Possible Causes in Japan: Periodical Nationwide Cross-Sectional Surveys. *Alcohol Clin Exp Res*, in press.

上田博子ほか「中年男性の肥満と脂肪エネルギー比率との関連 ～INTERMAP日本における検討～」*日循予防誌* 43:123-131, 2008

三浦克之「高血圧予防と治療のための飲酒習慣のあり方」*動脈硬化予防* 7:19-24, 2008

Tanaka H, Fujita N, Sugimoto R, Urawa N, Horiike S, Kobayashi Y, Iwasa M, Ma, Kawanishi S, Watanabe S, Kaito M, Takei Y. Hepatic oxidative DNA damage is associated with increased risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Br J Cancer*. 2008; 8: 80-6.

Sugimoto R, Iwasa M, Maeda M, Urawa N, Tanaka H, Fujita N, Kobayashi Y, Takeda K, Kaito M, Takei Y. Value of the apparent diffusion coefficient for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1413-20.

Fujita N, Sugimoto R, Motonishi T, Tomosugi N, Tanaka H, Takeo M, Iwasa M, Kobayashi Y, Hayashi H, Kaito M, Takei Y. Patients with chronic hepatitis C achieving a sustained virological response to peginterferon and ribavirin therapy recover from impaired hepcidin secretion. *J Hepatol* 2008; 49: 702-10.

堀江義則、山岸由幸、斎藤英胤、加藤眞三、石井裕正、日比紀文 飲酒の肝硬変進展への影響—C型肝炎とアルコール性肝障害の関係について 肝硬変の成因別実態（恩地森一 監修、青柳豊、西口修平、道堯浩二郎 編集）、中外医学社、東京、2008、pp33-37

堀江義則、山岸由幸、菊池真大、斎藤英胤、加藤眞三、石井裕正²、日比紀文 アルコール性肝硬変の進展に関与する因子の検討 アルコールと医学生物学（東洋書店、東京）（印刷中）。

堀江義則、山岸由幸、菊池真大、斎藤英胤、加藤眞三、石井裕正、日比紀文 飲酒の肝硬変進展への影響—C型肝炎とアルコール性肝硬変の関係について日本アルコール・薬物依存医学会雑誌（印刷中）。

Yokoyama T, Yokoyama A, Kumagai Y, Omori T, Kato H, Igaki H, Tsujinaka T, Muto M, Yokoyama M, Watanabe

H. Health Risk Appraisal Models for Mass Screening of Esophageal Cancer in Japanese Men. Cancer Epidemiol Biomark Prev 17; 2846-2854, 2008

Yokoyama A, Kumagai Y, Yokoyama T, Omori T, Kato H, Igaki H, Tsujinaka T, Muto M, Yokoyama M, Watanabe H. Health Risk Appraisal Models for Mass Screening for Esophageal and Pharyngeal Cancer: An Endoscopic Follow-up Study of Cancer-free Japanese Men. Cancer Epidemiol Biomark Prev, in press

Shimizu Y, Omori T, Yokoyama A, Yoshida T, Hirota J, Ono Y, Yamamoto J, Kato M, Asaka M. Endoscopic diagnosis of early squamous neoplasia of the esophagus with iodine staining: High-grade intraepithelial neoplasia turns pink within a few minutes. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:546-550

Maruyama K, Harada S, Yokoyama A, Naruse S, Hirota M, Nishimori I, Otsuki M. Association analysis among polymorphisms of the various genes and chronic alcoholic pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23(Suppl1):S69-S72

Yokoyama A, Omori T, Yokoyama T, Sato Y, Kawakubo H, Maruyama K. Risk of metachronous squamous cell carcinoma in the upper aerodigestive tract of Japanese alcoholic men with esophageal squamous cell carcinoma: A long-term endoscopic follow-up study. Cancer Sci 2008; 99: 1164-1171

Yokoyama A, Tsutsumi E, Suwa Y, Nakamura C, Mizukami T, Yokoyama T. Salivary acetaldehyde concentration according to alcoholic beverage consumed and aldehyde dehydrogenase-2 genotype. Alcohol Clin Exp Res 2008;32:1607-1614

Imamura Y, Uto H, Oketani M, Hiramane Y, Hosoyamada K, Sho Y, Hiwaki T, Baba Y, Tahara K, Kubozono O, Kusano K, Tsubouchi H : Association between changes in body composition and the increasing prevalence of fatty liver in Japanese men. Hepatol Res 38: 1083-1086, 2008.

Takahama Y, Uto H, Kanmura S, Oketani M, Ido A, Kusumoto K, Hasuike S, Nagata N, Hayashi K, Stuver S, Okayama A, Tsubouchi H : Association of a genetic polymorphism in ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 with hepatitis C virus infection and hepatitis C virus core antigen levels in subjects in a hyperendemic area of Japan. J Gastroenterol 2008 (in press)

6、研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
石井 裕正	飲酒習慣と臓器障害の関連についての多角的検討とその対策に関する研究	慶應義塾大学医学部 1963年卒、医学博士 消化器内科	慶應義塾大学医学部 消化器内科	名誉教授
樋口 進	アルコール関連問題の実態把握と多量飲酒削減手法の開発に関する研究	東北大学医学部 1979年卒、医学博士 精神医学	独立行政法人国立病院機構久里浜アルコール症センター	副院長
上島 弘嗣	飲酒習慣と生活習慣病の関連についての疫学的検討とその対策に関する研究	金沢大学医学部・ 1971年卒、医学博士、 公衆衛生学	滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学 公衆衛生学	教授

平成21年2月9日(月)

(16:13~16:52)

座長 宮武 光吉 / 財団法人齒科医療研修振興財団 専務理事

研究課題 メタボリックシンドロームの保健指導に歯科的な観点を導入することの効果に関する研究（H19-循環器等（生習）一般-020）

主任研究者 大分大学 名誉教授
柳澤 繁孝

1. 本年度の研究成果

本年度に入り資料の調った昨年度の介入試験のデータを集計、解析した。また、本研究実施上に克服すべき課題となる、一口30回咀嚼の継続に関する被験者の事後調査を実施した。

1) 昨年度実施した介入試験の最終的な身体計測と臨床検査値の結果は右表に示す通り

(1) 1ヶ月後では体重、腹囲、BMIともに男性群では有意に減少した（ $p < 0.001$ ）。3ヶ月では男女腹囲がともに有意に減少していた。しかし、体重とBMIについては有意な減少を認めなかった。

(2) 1ヶ月後の臨床検査結果では高分子アディポネクチン値が男女ともに有意に高い値をなった。しかし、3ヶ月後でも介入前と比べて高い値であったが、有意差を認めなかった。

(3) 咀嚼法実施評価と体重変化では右下グラフに示した如く咀嚼実施率の中央値より高い値の被験者での体重減少が認められた。

(4) 臨床検査値では高分子アディポネクチン以外には介入試験による有意な変化はHbA1cが男性群の1ヶ月後に見られたのみであった。

2) 被験者の1口30回咀嚼実施に関する調査結果

(1) 咀嚼法実施総括では30回咀嚼は時々したと答えたものが多く、実施には苦勞しており、また、行動表への記載が面倒であるとの意見が多かった。

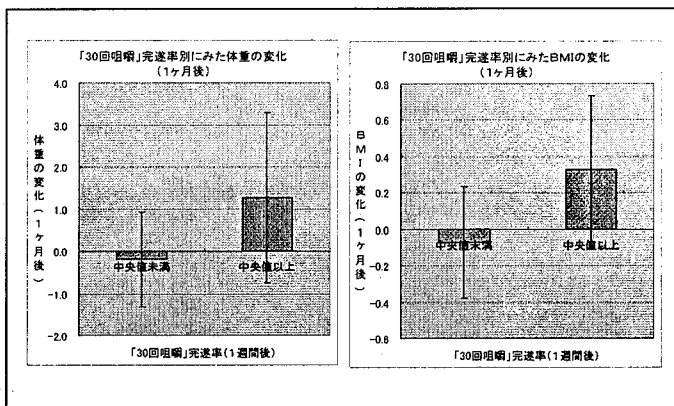
(2) 介入試験中にダイエットやトレーニングジム他でのエクササイズをしているものは無かった。

(3) 介入試験終了後に30回咀嚼しているものは少なく、健康に対する意識が変わらない。また、食事に要する時間は介入前と変わらず、食事嗜好に変化は無いと答えたものが多かった。

以上の結果から、1口30回の咀嚼法は肥満傾向にある成人（男性）では体重、腹囲、BMIを減少させ、高分子アディポネクチン値

咀嚼法実施1ヶ月後の測定値

評価項目	男性				女性			
	n	平均値	SD	p値	n	平均値	SD	p値
身体計測	体重	開始時 32	75.74	12.17	25	51.63	5.56	0.476
	1ヶ月後	32	76.16	11.86	25	51.73	5.53	
	差		0.58			-0.10		
腹囲	開始時	31	88.06	9.55	25	70.212	6.32	0.248
	1ヶ月後	31	86.62	9.25	25	69.76	6.37	
	差		1.44			0.44		
BMI	開始時	30	25.68	3.80	25	20.36	2.07	0.658
	1ヶ月後	30	25.52	3.77	25	20.39	2.02	
	差		0.17			-0.03		
血糖値	開始時	36	97.69	17.64	27	87.19	5.72	0.472
	1ヶ月後	36	94.89	9.04	27	88.22	7.34	
	差		2.81			-1.04		
HbA1c	開始時	37	5.02	0.42	27	4.84	0.22	0.795
	1ヶ月後	37	5.06	0.39	27	4.85	0.27	
	差		-0.04			-0.01		
インスリン	開始時	37	14.50	37.20	27	5.94	2.16	0.395
	1ヶ月後	37	9.78	73.31	27	6.24	2.25	
	差		5.71			-0.31		
中性脂肪	開始時	37	139.51	17.45	27	69.89	33.06	0.360
	1ヶ月後	37	151.49	16.69	27	74.30	33.18	
	差		-11.97			-4.41		
HDL	開始時	37	57.54	13.91	27	76.50	14.78	0.376
	1ヶ月後	37	66.21	14.30	27	76.85	14.97	
	差		1.33			-1.34		
TCHOL	開始時	37	205.54	26.66	26	199.16	29.05	0.647
	1ヶ月後	37	203.38	30.71	26	200.73	31.27	
	差		2.16			-1.58		
HBMW-Ad	開始時	23	2.04	1.51	20	3.92	1.81	0.044
	1ヶ月後	23	2.30	1.78	20	4.32	2.00	
	差		-0.26			-0.40		
Total-Ad	開始時	24	9.70	4.68	20	15.08	4.81	0.434
	1ヶ月後	24	9.43	5.08	20	15.03	4.98	
	差		0.27			0.03		



を上昇させた。これらのメタボリックシンドロームの指標を改善させ、その予防効果を肯定する結果であった。しかし、咀嚼法を継続することは必ずしも容易ではなく。メタボリックシンドロームの予防法として確立するには、そのためのプログラムが必要と考える。

2. 前年度までの研究成果

方法

健常被検者；健常成人および肥満であっても治療を必要としない成人で研究の意義を理解し、研究計画に自主的に同意したものを対象にした。

1) 調査項目と実施計画

食行動問診表（食生活の規則性、食事内容、食べ方、空腹・満腹感覚、代理摂食）、食動機と体質や体重に関する認識などの要素を含み55の質問からなるものである。（別表1）咀嚼行動は一口30回咀嚼を3ヶ月余実施するように各被検者に求めた。

2) 調査時期と内容について

調査時期（開始時、開始より1月後、開始より3月後）

①-1. 食行動質問表、咀嚼記録表

①-2. 口腔内診査（DMF, CPI, 補綴状況, 唾液分泌量, 咀嚼能率）

①-3 血液検査（血糖値, HbA1c, TG, CHOL, インスリン値, アディポネクチン）

①-4. 身体計測（身長, 体重, 血圧, ウエスト周囲径計測（BMIの算出）

結果

1) 被験者：67名で性別では男性が36名、女性が28名であった。その年齢は25歳から64歳で平均年齢は34.8歳であった。男性ではBMIの平均値および中央値が25前後と比較的肥満傾向の強い集団であった。一方、女性のBMIは平均値・中央値が20前後で、25以上の値を示した者はいなかった。

2) 咀嚼行動

咀嚼行動表の記録には記録漏れ、記載ミスなどがあり、咀嚼習慣の改善は容易でないことが示唆された。1口30回の咀嚼完遂率は68%内外で3ヶ月間での変動は無かった。

3) 咀嚼法実施後の検査結果

介入1ヶ月後の検査結果では男性の体重変化、腹囲とBMIが有意に減少した。

4) BMIと体重変化の関係

肥満度による咀嚼法の効果をBMIの高い被検者（肥満1、肥満2）は痩せや適正体重のものよりも体重減少率が高かった（右表）

BMI	体重変化						計		
	減少		不変		増加				
	男	女	男	女	男	女	男	女	計
やせ	1	0	0	3	0	2	1	5	6
適正	6	5	5	9	4	6	15	20	35
肥満1	6	0	2	0	1	0	9	0	9
肥満2	1	0	4	0	0	0	5	0	5
計	14	5	11	12	5	8	30	25	55

5) 口腔機能：咀嚼能率は介入前後の比較で差は明らかな変化を認めなかった

3. 研究成果の意義及び今後の発展

1口30回の咀嚼法はBMIで肥満傾向にある男性群の体重や腹囲を減じ、高分子アディポネクチン値を上昇させた。一方、BMI値の低い、瘠せ傾向にある女性群では有意差のある体重減少などが見られなかった。このことから咀嚼法の効果は肥満傾向にないものでは体重等の減少を起こさない事を示唆しており、対象を増やしたスタディーでのデータを集積し、咀嚼法が肥満防止やメタボリックシンドロームの予防法としての有効性を明らかに実施することの意義を見いだす。

また、被験者の事後調査から1口30回の咀嚼法を維持することの困難さがわかった。生活習慣病の対策としての本研究は単純で明確ではあるが生活習慣の改変を求めるものであり、動機付け、意識の維持・継続など方策が求められる。

4. 倫理面への配慮

本研究では被検者に健康上の不利益は生じないが、本研究で計画しているすべての研究はヒトを対象とする医学研究の倫理的原則を述べたヘルシンキ宣言に基づいて行う。研究計画に立案にあたっては平成14年6月17日に文部科学省と厚生労働省が共同で発表した「疫学研究に関する倫理指針」に厳密に基づいて行った。本研究計画の実施にあたっては各大学の研究倫理審査委員会に許可申請し、承認を得ている。なお、個人情報の厳重な管理を行うために、すべての試料（検体試料、診療情報等）は、個人識別情報を除去して符号化（連結可能匿名化）する。研究者は、この符号化された試料を用いて研究を進めるので、その試料の個人識別情報は研究者自身の目にも触れることはない。匿名化符号と個人識別情報との対応表は研究管理者が厳重に管理し、パスワードで管理されたコンピュータのみに保存した

5. 発表論文集

吉松博信	肥満症治療のストラトジー、咀嚼法からグラフ化体重日記まで	日本歯科医師会雑誌	60(1)	6-18	2007
------	------------------------------	-----------	-------	------	------

6. 研究組織

①研究者名	②分担する 研究項目	③最終卒業校・ 卒業年次・学 位 及び専攻科目	④所属研究機関 及び現在の専門 (研究実施場 所)	⑤所属研究 機関にお ける職名
柳澤繁孝	研究の統括	東京医科歯科大 学・昭和45年卒 ・歯学博士・口腔 外科学	大分大学 口腔外科学	名誉教授
吉松博信	肥満糖尿病やメタボリッ クシンドローム患者の咀 嚼法による内臓脂肪と 糖・脂 質代謝異常の改善	九州大学医学部・ 昭和52年卒・九 州大学大学院・昭 和58年・医学博 士・内科学	大分大学 内科学	教授
田川俊郎	健常人の咀嚼とメタボリ ックシンドロームの関連 性	九州歯科大学歯 学部・昭和48年 卒・医学博士・口 腔外科学	三重大学 口腔外科学	教授
草間幹夫	健常人の咀嚼とメタボリ ックシンドロームの関連 性	東京医科歯科大 学大学院・昭和53 年卒・歯学博士・ 口腔外科学	自治医科大学 口腔外科学	教授
河野憲司	健常人の咀嚼とメタボリ ックシンドロームの関連 性	九州大学大学院 ・平成元年卒・歯 学博士・口腔外科 学	大分大学 口腔外科学	准教授
花田信弘	データの解析	九州歯科大学大 学院・昭和60年 卒・歯学博士・公 衆衛生学	国立保健医療科 学院 口腔衛生学	部長

研究課題 フッ化物応用による歯科疾患予防プログラムの構築と社会経済的評価に関する総合的研究
課題番号 H18-医療・一般-019
主任研究者 東京歯科大学 衛生学講座 教授
眞木 吉信

1. 本年度の研究成果

本研究は平成18年度を初年度とした3年計画に基づいたものであり、本年度は次の研究課題に取り組み、それぞれ以下のような研究成果を得ている。

研究課題1：日本人のフッ化物摂取基準

1) 本研究班が作成した「日本人におけるフッ化物摂取基準（案）」を日本口腔衛生学会雑誌に掲載するとともに、日本歯科医学会の推奨・承認手続きを終了した。さらに、日本人食事摂取基準（2010年版）策定検討会のミネラルワーキンググループのヒアリングに参加し、フッ化物摂取基準について説明を行った。

2) フッ化物摂取基準を決める健康リスクの評価の方法について概説した。

3) コミュニティにおけるフッ化物応用では、群馬県と埼玉県の2つの市町村を対象として、水道水フロリデーションに関する住民への啓発活動を継続して行い、意識向上の効果を調査した。

研究課題2：フッ化物局所応用のう蝕予防プログラム

ライフステージに応じたフッ化物応用プログラムの試案を提示するとともに、その構築の基礎となる実験研究を行った。すなわち、高濃度フッ化物のう蝕原生菌および歯周病菌の生存抑制率の検討、根面でのフッ化物徐放性システムの接着安定性やフッ化物徐放性S-PRG フィラー根管の評価である。

研究課題3：フッ化物洗口剤のOTC化に向けて

フッ化物洗口液の認可と販売に関する欧米諸国の調査を実施し、フッ化物洗口剤のOTC化および医薬部外品としての取り扱いの可能性を探った。

研究課題4：リスク・コミュニケーションの手法による保健政策プロセスの構築

本年度は、社会心理学の手法を用いて昨年作製したDVDを再検討し、フロリデーションの安全性と有効性にかんする啓発・普及を推進してきた。さらに、医療倫理学の立場から、地域を対象としたフロリデーションのリスクコミュニケーションのあり方を検討した。

2. 前年度までの研究成果

平成18年度を初年度とした3年計画に基づいた本研究では、これまで5つの研究課題に取り組み、それぞれ以下のような研究成果が得られた。

研究課題1：コミュニティ・ケアにおけるフッ化物応用プログラム

1) 日本人の食事摂取基準の改定におけるフッ化物摂取基準の検討資料の作成を目的とし

て「日本におけるフッ化物摂取基準と健康」を平成19年3月に出版（社会保険研究所）した。その後、本研究班が作成した「日本人におけるフッ化物摂取基準（案）」は日本口腔衛生学会で承認支援する手続きを終了し、日本歯科医学会での検討が進められている。また、追加の研究として、フッ化物摂取における健康リスクやフッ化物平衡摂取量の実験も行ってきた。

2) 水道水フッ化物添加技術の調査・開発については、群馬県内の一つの町を対象として、住民への啓発活動行い、意識向上の効果を調査した。

3) 母子保健におけるフッ化物応用に関する情報の母子手帳への記載を提言した。

研究課題2：プロフェッショナル・ケアとしてのフッ化物応用による予防プログラム

1) 「フッ化物歯面塗布実施マニュアル」の出版（社会保険研究所）により、昭和41年の「フッ化物歯面塗布実施要領」の作成以降改訂がなされていないこの分野に、フッ化物ゲル、ゼリー、フォームなどの新製剤の適切な臨床応用方法を提示した。

2) ライフステージに応じたフッ化物応用プログラムを構築するための基礎となる実験研究を行い、歯冠部や歯根面の齲蝕予防のためのフッ化物徐放性修復材の有効性、唾液中ミュータンス連鎖球菌数に及ぼすフッ化物の影響等の研究を報告してきた。

研究課題3：セルフ（ホーム）・ケアとしてのフッ化物応用

1) フッ化物洗口液の認可と販売に関する欧米諸国の調査を実施し、フッ化物洗口液のOTC化を提案した。

2) フッ化物配合歯磨剤による歯根面う蝕の予防に関する文献レビューの結果、フッ化物イオン濃度が高く、研磨性の低いフッ化物配合歯磨剤の開発が望まれた。

3) フッ化物配合ガムの唾液中フッ化物イオン濃度からう蝕予防の可能性を検討した。

研究課題4：リスク・コミュニケーションの手法による保健政策プロセスの構築

水道水および食品へのフッ化物添加や集団フッ化物洗口事業を推進するに際してフッ化物のリスクイメージが阻害要因としてクローズアップされてきたので、医療倫理学と社会心理学の手法を用いて、フロリデーシンの普及を目的としたDVDのコンテンツを構想し、フロリデーシンの普及を目的としたDVDプロトタイプを作成した。さらに、医療倫理学の立場からリスクコミュニケーションのあり方も検討してきた。

研究課題5：フッ化物応用の医療経済的評価

予防歯科医療提供システムを作動させるために、医療保障制度を理論経済分析で実施することは、上記4つの特色を総合することでもある。社会的コストを可能な限り低くしてなおかつ、歯の健康水準を高める政策プロセスと制度的提案も必要不可欠である。この2年間、集団フッ化物洗口を実施してきた地域を対象として、医療経済に適用できるマイクロ経済理論を吟味し解説を試みてきた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

1) 日本口腔衛生学会および日本歯科医学会で承認された「日本人におけるフッ化物摂取基

準（案）」は、第8次の食事摂取基準の検討資料として提案され、2010年版に掲載される可能性がある。それに付随して「日本におけるフッ化物摂取量と健康」（㈱社会保険研究所）の発刊も栄養学などの研究者に対する生体におけるフッ化物の役割などの参考資料として活用できるものと確信している。

- 2) 昭和41年以来改定が行われていなかった「フッ化物歯面塗布実施マニュアル」を出版した。これは、歯科医師や歯科衛生士および歯科保健行政関係者が長年望んでいた課題であり、最新の知見をもとに、フッ化物歯面塗布のう蝕予防メカニズム、種々の形態の紹介と術式、対象年齢、う蝕予防効果についてもシステムテックレビューを踏まえて解説している。歯科臨床の場での活用が期待される。
- 3) フッ化物局所応用の基礎研究は、種々のフッ化物配合のう蝕予防剤の有効性がどの程度あるのかを検討する材料となるものと期待される。また特定保健用食品のフッ化物配合ガムなどの有効性評価の検討資料としても活用されるものと考えられる。
- 4) 小規模地方自治体でのフロリデーション事業の啓発活動の効果調査は今後の事業の理解の仕方に示唆を与えるものと考えられる。
- 5) 公衆衛生施策としてのフロリデーション事業を円滑に行うためには、有効性と為害性についての正しい知識の理解が不可欠であり、今日、その施策ができないのは誤解と普及活動の方法が偏っていたためであるとの反省から、フロリデーション事業の啓発活動のためのDVD教材として「歯科医師」版と「市民」版の作成が不可欠であるとの結論に達し、そのコンテンツを構想した。現在のところ、「市民」版のプロトタイプの前作製が終了し、普及・啓発の現場でリスクコミュニケーションのあり方やステークホルダー間の意見調整にも示唆を与えており、活用が期待される。
- 6) ライフステージに基づくフッ化物応用プログラムは、生涯を通したう蝕予防に不可欠であることから、母子保健の立場から、母子手帳にフッ化物応用の知識を記載するような提言を行い、保護者へのう蝕予防としてのフッ化物応用の活用を理解していただきたいと願っている。
- 7) フッ化物応用による医療経済的評価は、フッ化物応用によるう蝕の減少をもたらすことと、歯科医療供給者側の収入減をもたらすという直感を、実証分析では如何なる挙動を示すかを検討する必要がある。そのために、健康需要モデルによる医療需要の基礎的検討を行うことには大きな意義があると考えている。

4. 倫理面への配慮

本研究は多方面にわたるが、地域社会におけるフッ化物応用に関する各種アンケート調査や食品（食事）調査の依頼に関する事項は第三者の協力を得て実施した。また臨床疫学調査のデータ管理にも細心の注意をはらう必要がある。その際には、個人情報保護法に準拠し、インフォームド・コンセント（説明と承諾）を十分に行い、協力者の不利益にならないようにプライバシーに配慮した。

5. 発表論文集

- 10) 柘植紳平、眞木吉信：フッ化物が歯に及ぼす効果と毒性、歯界展望，107；1050-1055，2006.
- 11) 柘植紳平、眞木吉信：フッ化物による効果的なう蝕予防プログラムとは、歯界展望，107；1280-1288，2006.
1. Han L, Okamoto A, Fukushima M, Okiji T: Evaluation of a new fluoride-releasing one-step adhesive. *Dent. Mater. J.*, 25(3): 509- 515, 2006.
3. Nohno K., Sakuma S., Koga H., Nishimuta M., Yagi M., Miyazaki H. : Fluoride intake from food and liquid in Japanese children living in two areas with different fluoride concentrations in the water supply. *Caries Res.* 40:487-493, 2006.
4. Nishikawara, F., Nomura, Y., Tamaki, Y., Katsumura, S., Asada, Y., Hanada, N. and Petersen, P.E. :Fluoride-containing mouthrinse in three European countries, *Pediatric Dental Journal* 16 (1) : 118 -122, 2006.
- 22) Frencken JE, Imazato S, Toi C, Mulder J, Mickenautsch S, Takahashi Y, Ebisu S. Antibacterial effect of chlorhexidine containing glass-ionomer cement in vivo; a pilot study. *Caries Res* 41(2): 102-107, 2007.
- 0) 眞木吉信、荒川浩久、磯崎篤則、小林清吾、飯島洋一、田浦勝彦、古賀寛、西牟田守：う蝕予防のための日本人におけるフッ化物摂取基準（案）の作成 口腔衛生会誌 58：548-551, 2008

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
眞木 吉信	フッ化物応用プログラムの評価	東京歯科大学歯学部・昭和53年・歯学博士・口腔衛生学	東京歯科大学衛生学	教授
小林 清吾	フッ化物全身的应用プログラム	新潟大学歯学部・昭和46年・歯学博士・口腔衛生学	日本大学松戸歯学部・社会口腔保健学	教授
西牟田 守	フッ化物摂取基準	東京慈恵会医科大学・昭和50年・医学博士・栄養学	国立健康栄養研究所栄養所要量研究部	室長
中垣 晴男	フッ化物局所応用プログラム	愛知学院大学歯学部・昭和45年・歯学博士・口腔衛生学	愛知学院大学歯学部・口腔衛生学	教授
花田 信弘	保健政策とフッ化物	九州歯科大学・昭和56年・歯学博士・口腔衛生学	国立保健医療科学院口腔保健部	部長
岡本 浩一	フッ化物のリスク心理	東京大学大学院・昭和57年・社会学博士	東洋英和女学院大学・社会心理学	教授
古賀 寛	フッ化物応用の医療経済的評価	社会学 東洋英和女学院大学大学院・平成16年・修士(社会科学)・社会学	東京歯科大学衛生学	助手

研究課題 口腔保健と全身のQOLに関する総合研究
 課題番号 H20-循環器等(歯)一般-002
 主任研究者 鶴見大学・歯学部探索歯学講座・教授
 花田信弘

1. 本年度の研究成果

口腔保健に起因する各種の疾患や病態を検証し、口腔保健が全身のQOLに影響を及ぼしている状況を科学的に評価するために、各種研究班を組織して総合研究を行い、「歯周病」「歯の喪失」が様々な生活習慣病の「共通リスク因子」になっていることを示した。

「新潟スタディー：高齢者の追跡調査」では口腔疾患との関連要因は多岐にわたることが示された。

「歯科治療による高齢者のQOLと身体機能の改善」では歯科治療が高齢障害者のQOLおよびADLに与える影響を検討するため、介入研究を実施した。即時介入群にFIMの表出スコアおよびGOHAIスコアの有意な増加を認めた。ベースラインと6週間後のFIMの表出スコアの変化を共分散分析により比較したところ、両群に有意な差が認められた。同様に、GOHAIスコアの変化について検討したところ、両群の差は有意であった。

「吹田研究：都市部一般住民における歯数とメタボリックシンドロームとの関係」では、国立循環器病センター予防検診部の健康診査を受診した大阪府吹田市一般住民3705名(男性1661名、女性2044名、平均年齢67.3±11.0歳)を対象に研究を行っている。現在までの結果で歯数が20本以上の場合、メタボリックシンドローム構成因子が正常値である可能性が高く、歯数維持の重要性が示唆された。

「高齢者における活性化NK細胞と体力および口腔日和見菌感染との関係」では、高齢者における活性化NK細胞と体力および口腔日和見菌感染との関係調べている。現時点まで行った研究では、全身免疫の指標である活性化ナチュラルキラー細胞/NK細胞の比率(CD56+CD16^{high}/CD56+CD16+)と高齢者の体力(両足脚伸展力や握力)と強い相関性が認められた。

「歯科医師における歯と全身の健康、栄養との関連に関する縦断研究」では、全国の歯科医師会員を対象としたコホート研究により、口腔状態と死亡・疾病罹患との関連を検討した。ベースライン調査は自記式調査票により行い、口腔状態、生活習慣などの情報を収集した。図1に喪失歯数と総死亡および脳卒中罹患リスクとの関連を示す。

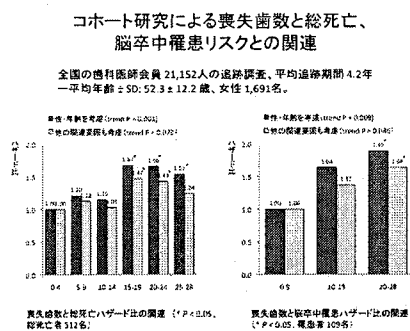


図1 「歯科医師における歯と全身の健康、栄養との関連に関する縦断研究」の結果

「咀嚼と肥満の関連性に関する研究」ではプログラムの有効性がローレル指数と咀嚼力判定ガムにより確認された。

「80歳福岡県地域住民におけるコホート研究」では、咀嚼能力が死因別の死亡リスクとの間にどのような関連があるかを調べた。追跡期間中に108名（男性58名、女性50名）が死亡したが、そのうち心血管疾患による死亡が27名であった。図2に示すように、咀嚼能力が高い方を基準とすると、中くらいの者で2.1倍、低い者では5.1倍心血管疾患により死亡するリスクが高いことがわかった。

80歳における咀嚼能力が心血管疾患による死亡リスクに及ぼす影響

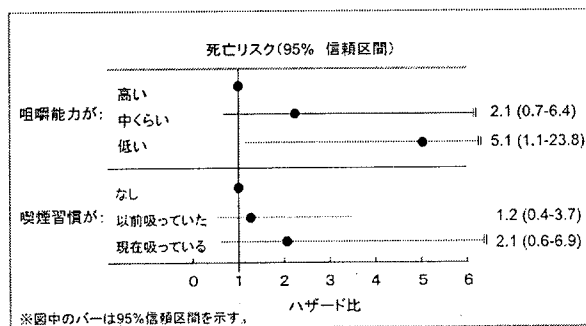


図2 「80歳福岡県地域住民におけるコホート研究」の結果

「糖尿病と歯の保有状況との関連～国民健康・栄養調査を用いた分析」では、口腔状態と食品・栄養摂取は密接な関連を有しており、多くの食品群・栄養素の摂取量は、歯の喪失が進んだ群と咀嚼不調を訴えている群で少ないことが示された。

2. 前年度までの研究成果

前年度研究に至るまでの研究継続または研究準備を行なってきた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

以上の研究から「歯周病」「歯の喪失」が様々な生活習慣病の「共通リスク因子」であることが明らかになってきた。

4. 倫理面への配慮

対象者への配慮を最大限に尊重し、各研究機関の研究倫理委員会の承認を受けて研究を行っている。

5. 発表論文集

“※発表論文多数のため2008年分のみ掲載”

- Wakai K, et al: Longitudinal Evaluation of Multi-phasic, Odontological and Nutritional Associations in Dentists (LEMONADE Study): study design and profiles of nationwide cohort participants at baseline. J Epidemiol (in press)
- Amarasena N, et al.: Association between serum Calcium and periodontal disease progression in non-institutionalized elderly. Gerodontology (in press)
- Furugen R, et al.: The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in elderly Japanese, Journal of Periodontal Research (in press).
- Yoshihara A, et al.: A longitudinal study of the relationship between diet intake including milk intake and dental caries and periodontal disease in elderly Japanese subjects, Gerodontology (in press).
- Yoshihara A, et al.: The physical function is associated weakly with angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in elderly Japanese subjects. Gerontology (in press)
- Kagiyama, S. et al.: Chronic kidney disease increase cardiovascular mortality in 80-year-old subjects in Japan Hypertension Res (in press).
- Torisu, T. et al.: IgA level is associated with risk for mortality in 80-year old population Gerontology (in press).
- Takata, Y. et al: Physical fitness and cognitive function in an 85-year-old community-dwelling population Gerontology (in press).
- Takata, Y. et al.: Chewing and high-level functional capacity in an 80-year-old population Gerodontology (in press).
- H.Koba, et al.: Role of lysine in interaction between surface protein peptides of Streptococcus gordonii and agglutinin peptide. Oral Microbiology and Immunology (in press)

○Y.Kamoda, et al. : Role of activated natural killer cells in oral diseases. Japanese Journal Infectious Diseases (in press)

○E.Inaba, et al. : The role of anti-PAc (361-386) peptide sIgA antibody in professional oral hygiene of the elderly. Gerodontology (in press)

○Deguchi T, Yoshihara A, Hanada N, Miyazaki H: Relationship between mandibular inferior cortex and general bone metabolism in older adults, Osteoporosis International. 19:935-940, 2008.

○Iwasaki M, et al.: Longitudinal study on the relationship between serum albumin and periodontal disease. J Clin Periodontol. Apr:35(4):291-296, 2008.

○Hiroto mi T, et al. Salivary spinability and periodontal disease progression in an elderly population. Archives of Oral Biology 53(11):1071-1076, 2008.

○ Fujisawa K, et al.: Impact of smoking on mortality in 80-year-old Japanese from the general population Gerontology 54:210-216, 2008.

○Ansai, T. et al. : Association of chewing ability with cardiovascular disease mortality in 80-year-old Japanese population Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 15:104-106, 2008.

○Awano, S. et al. : Oral Health and mortality risk from pneumonia in the elderly. J. Dent. Res. 87:334-339, 2008.

○Koyu Kokubu, et al. Impact of routine oral care to on opportunistic pathogens in institutionalized elderly. Journal of Medical and Dental Science 55:7-13. 2008.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤所属機関における職名
花田信弘	研究の総括	九州歯科大学大学院・昭和60年・歯学博士・口腔衛生学	鶴見大学歯学部・口腔衛生学(鶴見大学歯学部)	教授
野村義明	唾液・血液の生化学的評価	東京医科歯科大学大学院・平成10・医学博士・口腔衛生学	鶴見大学歯学部・口腔衛生学(鶴見大学歯学部)	准教授

今井 奨	口臭と全身の健康	東京教育大学大学院・昭和46年・歯学博士・生化学	鶴見大学歯学部・口腔生化学(鶴見大学歯学部)	講師
安藤 雄一	国民栄養調査と歯科疾患実態調査の解析	新潟大学歯学部 昭和58年・歯学博士・予防歯科学	国立保健医療科学院・医療経済学(国立保健医療科学院)	室長
才藤 栄一	歯科治療による高齢者のQOLと身体機能の改善	慶應義塾大学医学部・昭和55年・医学博士・リハビリテーション医学	藤田保健衛生大学・リハビリテーション医学(藤田保健衛生大学)	教授
宮崎 秀夫	高齢者の口腔保健と全身的な健康状態の関係についての追跡調査	九州歯科大学大学院・昭和60年・歯学博士・口腔衛生学	新潟大学大学院・予防歯科学(新潟大学大学院)	教授
小野 高裕	咀嚼機能と循環器疾患発症との関連性	大阪大学大学院 昭和62年・歯学博士・歯科補綴学	大阪大学大学院・歯科補綴学(大阪大学大学院)	准教授
泉福 英信	口腔細菌と全身の健康	日本大学大学院 平成4年・歯学博士・細菌学/免疫学・口腔衛生	国立感染症研究所・口腔細菌学(国立感染症研究所)	室長
若井 建志	歯科医師における歯と栄養・QOL	名古屋大学大学院平成4年・医学博士・癌の疫学/栄養疫学	名古屋大学・予防医学/医学推計判断学(名古屋大学)	准教授
石井 拓男	咀嚼と肥満の関連性	愛知学院大・昭和47年・歯学博士・社会歯科学	東京歯科大学・社会歯科学(東京歯科大学)	教授
安細 敏弘	咀嚼機能と全身の健康との関係	九州歯科大学大学院・平成4年・歯学博士・口腔衛生学	九州歯科大学・予防歯科学(九州歯科大学)	准教授
井上 修二	歯周病と肥満・糖尿病	東京大学医学部・昭和39年・医学博士・内科学	共立大学・肥満学・共立大学	教授

平成21年2月10日(火)

(9:30~10:22)

座長
富永 祐民 / 愛知県がんセンター 名誉総長

研究課題 健康寿命の地域指標算定の標準化に関する研究
課題番号 H19-循環器-009
主任研究者 (所属施設・部署・職名) 藤田保健衛生大学医学部衛生学講座・教授
(氏名) 橋本 修二

1. 本年度の研究成果

本年度の研究成果として、都道府県等への健康寿命の調査実施を通して、「平均自立期間の算定方法の指針」と「平均自立期間の算定プログラム」（「都道府県健康増進計画改定ガイドライン」の要請に応じて前年度に作成・刊行・公開）に対する意見、および、地域保健医療福祉の取り組みの計画・評価における健康寿命の適用拡大に向けた課題を把握した。また、健康寿命のいくつかの指標について算定方法を提案するとともに、統計資料を目的外使用許可の下で使用して、それらの都道府県分布を提示する。これにより、当初の研究目的はおおよそ達成されたと考えられる。

以下、研究の背景とともに、研究の目的、方法と結果について概要を示す。

保健医療福祉において、健康寿命は最も重要な概念の1つであり、健康日本21、健康フロンティア戦略をはじめ、現在、その取り組みの計画・評価への適用が進められつつある。とくに、都道府県健康増進計画では、生活習慣病の発症予防・重症化予防の流れの中で、最終的なアウトカム評価の目標項目の1つに平均自立期間が位置づけられている。

本研究の目的は、地域保健医療福祉の取り組みの計画・評価への適用に向けて、健康寿命について、概念の整理、基礎資料と算定方法の検討を行うとともに、それらの検討結果を総括して標準的な算定方法の提案を行うことにある。2年計画の1年目として、前年度は、「都道府県健康増進計画改定ガイドライン」の要請に応ずるために、平均自立期間に検討対象を絞って、その標準的な算定方法を定めるとともに、「平均自立期間の算定方法の指針」と「平均自立期間の算定プログラム」を作成・刊行・公開した。ただし、都道府県等の意見は必ずしも十分に把握しなかった。2年計画の2年目として、本年度は、都道府県等への「健康寿命の適用に関する調査」を実施するとともに、平均自立期間以外の健康寿命の指標に検討対象を拡大して算定方法を検討した。

「健康寿命の適用に関する調査」の調査目的は、「平均自立期間の算定方法の指針」と「平均自立期間の算定プログラム」への意見を把握するとともに、健康寿命の適用拡大に向けた今後の方策を探ることであった。調査対象は都道府県・政令市・指定都市の健康福祉担当部局および保健所の604施設であった。調査方法として、調査票を郵送法で配布・回収し、未回収者へ再依頼を行った。本指針を配布し、それを参照しながら調査票へ回答するように依頼した。調査実施前に全国保健所長会から了解を得るとともに、調査実施後に調査結果の概要をパンフレットにまとめ調査対象者へ送付した。調査票の回収は457施設（76%）であり、その自由回答欄（本指針とその活用方法など）への意見は延べ636件であった。調査結果として、本指針の平均自立期間に対して、平均自立期間という名称、介護保険の要介護2～5という要介護の定義、地域保健担当者における指標の意味の理解についてはいずれも、都道府県等から比較的良好な評価を受けた。今後、二次医療圏などの小地域での算定、都道府県健康増進計画以外へのより広い活用、一般住民向けの平易な説明を検討することが重要と考えられた。健康寿命（平均自立期間を除く）については、現

時点ではあまり算定されておらず、より広い適用に向け、容易に算定できる環境づくりが大切であると考えられた。また、今後の検討課題として、健康寿命の算定方法とともに、年次推移、地域分布と関連要因の検討の重要性が確認された。

健康寿命の指標として、平均自立期間とともに、日常生活の活動性、自覚的な健康感、医療機関の受療状況に関する指標を検討した。基礎資料として、目的外使用許可の下で国民生活基礎調査と患者調査、および、その他の統計資料を用いる。日常生活の活動性に関する指標としては、健康上の問題で日常生活（日常生活動作、外出、仕事・家事・学業、運動、その他）に影響がない状態の平均期間を算定した。2005年の40歳において、その平均期間は男で31.7年（平均余命39.8年の80%）、女で34.4年（平均余命46.4年の74%）であった。65歳においては、男で11.8年、女で13.7年であり、平均自立期間（男16.7年、女20.1年）のそれぞれ71%と68%であった。自覚的な健康感に関する指標としては、健康状態の良否に関する質問への回答が「よい」、「まあよい」と「ふつう」の状態の平均期間を算定した。2005年の40歳において、その平均期間は男で32.1年（平均余命の81%）、女で35.4年（平均余命の77%）であった。医療機関の受療状況に関する指標としては、入院のない平均期間を算定し、それに対する疾患の影響評価を試みた。2005年の65歳において、平均入院なし期間は男17.4年と女22.1年、平均入院期間は男0.7年と女1.1年であった。悪性新生物を除いた場合は平均余命とともに平均入院なし期間、平均入院期間のいずれも延びたが、脳血管疾患を除いた場合は平均余命と平均入院なし期間が延び、平均入院期間は短縮した。これらの指標はいずれも都道府県単位に算定することができる。以上、健康寿命の指標として、日常生活の活動性、自覚的な健康感、医療機関の受療状況に関する指標について算定方法を提案した。

2. 前年度までの研究成果

「都道府県健康増進計画改定ガイドライン」（厚生労働省健康局が平成19年10月に通知）において、平均自立期間が目標項目に設定され、そこには「研究班で検討した定義・算出方法を下に、現状値を把握し、速やかに目標値を設定する」と記載されている。2年計画の1年目として、前年度は、その記載の要請に応ずるために平均自立期間に検討対象を絞って、その標準的な算定方法を定めるとともに、「平均自立期間の算定方法の指針」と「平均自立期間の算定プログラム」を作成・刊行した。これらは「健康日本21」ホームページ（<http://www.kenkounippon21.gr.jp>）に平成20年3月に公開され、厚生労働省健康局生活習慣病対策室から都道府県等へ平成20年3月にその旨が事務連絡された。

「平均自立期間の算定方法の指針」は都道府県健康増進計画に向けて、平均自立期間の算定方法を具体的に示したものである。A4版27頁の冊子であり、「1. 緒言」、「2. 平均自立期間とは」、「3. 平均自立期間の算定目的」、「4. 平均自立期間の算定方法（1）基本事項、（2）基礎資料、（3）算定法の概要、（4）算定プログラム」、「5. 平均自立期間の算定結果の解釈上の留意点」、「6. おわりに」、「7. 文献」、「8. 付録（1）平均自立期間の試算値（2005年、都道府県別）、（2）平均自立期間の算定法の詳細」の8章からなる。「平均自立期間の算定プログラム」はEXCEL形式のファイルで、ホームページからダウンロードして使用する。対象集団の性・年齢階級別の人口、死亡数、要介護認定者数のデータを入力すると、平均余命、平均自立期間とその95%信頼区間が出力される。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

「平均自立期間の算定方法の指針」と「平均自立期間の算定プログラム」および「健康寿命の適用に関する調査」から把握された都道府県等の意見については、都道府県健康増進計画などに大いに寄与すると考えられる。平均自立期間といくつかの指標の算定方法の提案、および、「健康寿命の適用に関する調査」から把握された健康寿命の課題については、健康寿命の適用拡大に向けた研究の推進上、重要な知見を提供するものと考えられる。

平均自立期間といくつかの指標については、提案した算定方法を基礎として、今後、年次推移と地域分布を評価することが重要である。さらに、健康寿命の関連要因について、集団単位と個人単位の観察によって評価・検討することが考えられる。これらの検討によって、都道府県健康増進計画の中間評価など、今後の保健医療福祉の取り組みの計画・評価において健康寿命の適用拡大が期待され、それらを通して保健医療福祉の取り組みの強化拡充に資するものと思われる。

4. 倫理面への配慮

本研究では、連結不可能匿名化された既存の統計資料のみを用いるため、個人情報保護に関係する問題は生じない。「疫学研究に関する倫理指針」の適用範囲ではないが、資料の利用や管理など、その倫理指針の原則を遵守した。

5. 発表論文集

橋本修二，川戸美由紀，加藤昌弘，林 正幸，渡辺晃紀，野田龍也，尾島俊之，辻 一郎．介護保険に基づく平均自立期間の算定方法の検討．厚生学の指標，2008;55(10):25-30．

橋本修二，加藤昌弘．わが国の健康寿命の年次推移と地域分布．Geriatric Medicine 2008;46:17-19．

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
橋本修二	健康寿命の算定方法の検討、総括	名古屋大学大学院理学研究科修士課程、昭和56年卒、医学博士、医学統計学	藤田保健衛生大学医学部衛生学講座、医学統計学、疫学	教授
辻 一郎	健康寿命の概念の整理	東北大学医学部、昭和58年卒、医学博士、公衆衛生学	東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野、公衆衛生学、疫学	教授
尾島俊之	健康寿命の基礎資料の検討	自治医科大学、昭和62年卒、医学博士、公衆衛生学	浜松医科大学健康社会医学講座、公衆衛生学、疫学	教授

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 都道府県等の生活習慣病リスク因子の格差及び経年モニタリング手法に関する検討

課題番号 H18-循環器-一般-037

主任研究者 青森県立保健大学健康科学部栄養学科 教授、学科長 吉池信男

1. 本年度の研究成果

○つくば市、小金井市、静岡市、鹿児島市の住民基本台帳より無作為に抽出した 4,000 名 (20 - 69 歳) を対象に郵送による横断調査を実施した。調査項目は、①国民健康・栄養調査で用いられた身体活動関連調査項目、②信頼性、妥当性の検証された既存の身体活動調査票によって評価するエネルギー消費量、③7 日間の加速度計装着 (ライフコーダ)、④身長、体重 (自己申告)、⑤主観的健康感とした。平成 18 年国民健康・栄養調査で採用された質問項目と、身体活動量、歩数、BMI、主観的健康感との間に関連が確認され、これらの項目の妥当性が示された。このことより、これらの項目は地域における健康調査においても活用可能であり、また、政策目標の設定項目としても有用であることが示唆された。

○、国民健康・栄養調査の受託分析機関における 1999~2006 年度の期間の精度管理と脂質の標準化成績に基づき、測定成績の経年変化の追跡と比較検討を可能とするモニタリングシステムを考案し、“Establishment of Long-Term Monitoring System for Blood Chemistry Data by the National Health and Nutrition Survey in Japan”と題する論文を発表した。一方、都道府県による健康・栄養調査は、国民健康・栄養調査と比較して規模と内容に違いがあることから、シミュレーションの結果、本システムをそのまま適用することには無理があり、修正が必要と考えられた。そのため、受託分析機関を対象に実態調査 (2008 年 10 月) を行い、精度管理体制の改善・強化のため提案を行った。また

○国及び都道府県が行う健康・栄養調査のレベルを維持・向上させるために、技術支援 (セミナーの開催、HP を活用した情報提供) のコンテンツを強化し、継続実施した。国民健康・栄養調査方式に対応した調査支援ソフトウェアを試作した。本年度実施したセミナーは、保健所等で実際の健康・栄養調査に携わる栄養士向きの内容、主管部局等において健康・栄養調査を企画・調整・解析・評価する栄養士向きの内容、ならびに、試作したソフトウェアの操作手順に関する内容とした。

○Body Mass Index (BMI) と腹囲 (WC) について、疾病予測の点で両者の能力がどれだけ異なるかを国民健康・栄養調査データの再解析により検討した。代謝異常の有無の判定には特定健診のカットオフ値を採用し、10 年以内の脳卒中・冠動脈疾患発生の危険度は、リスク評価式 (日本動脈硬化学会、NIPPON DATA80) により算出した。その結果、各代謝異

常、脳卒中・冠動脈疾患死ハイリスク者を予測する年齢調整 ROC 曲線下面積は BMI と WC で大きな差がなく、より正確な予測のためには BMI と WC の両者の計測が必要と思われた。○国民健康・栄養調査データ（2001～2005 年）及び都道府県民健康・栄養調査をデータソースとして、都道府県指標データベースを完成させた。対象とする指標は、「健康日本 2 1」関連指標（特に「重要項目」）、特定健診・保健指導に関わる集団評価指標等である。47 都道府県すべてから協力が得られ、数値指標のデータベース化、報告書の重要箇所 pdf 化、関連ホームページへのリンクを行い、平成 20 年度中に HP より公開する。また、これらの資料をどのように活用し、健康増進や栄養政策の評価・推進に役立てるかについて、実務担当者等を対象としたワークショップを開催した。

2. 前年度までの研究成果

○身体活動重点調査項目と既存の質問紙（JALAPAQ）や加速度計による評価を比較するために地域住民を対象とした調査を行い、データ収集を進めた。初年度に試作した身体活動調査マニュアルを評価するために、地域の保健センターの管理栄養士・保健師等を対象としたワークショップを行い、その結果を踏まえて改良を加えた。

○都道府県で実施している健康栄養調査及び血液検査に関する調査を実施した。その結果、都道府県が独自に血液検査を依頼しているケースは 47 都道府県中の 25 例、都道府県では依頼していないケースは 22 例であった。また、SRL 以外に委託している府県は 4 件であるが、いずれも日本医師会の臨床検査精度管理調査に参加していることから、経年変化の追跡は可能と考えられた。

○国及び都道府県の健康・栄養調査において、栄養摂取状況調査の精度向上と調査時間を短縮するためのツールを試作し、国民健康・栄養調査において有効性のトライアルを行った。24 時間思い出し法、食物摂取頻度調査法、国民健康・栄養調査に準じた記録法の 3 種類の調査を、同一対象者（その一部に対しては二重標識水法と質問紙法によるエネルギー消費量の推定を追加）に実施し、得られた摂取量データと比較検討した。

○「特定健診・保健指導」の有効性を IGT・糖尿病発症予知の点から検証するために、1995～97 年舟形研究への参加者（40～74 歳）のうち非糖尿病を健診後の保健指導区分に沿って要支援とそれ以外に区分される群に分類し、CVD リスクの特徴、5 年間追跡時の IGT・糖尿病への進展発率を比較した結果、「特定健診・保健指導」はこれら進展者の 4 割を抑制することが示唆された。

○国民健康・栄養調査データ及び都道府県民健康・栄養調査をデータソースとして、都道府県指標データベースの作成作業を開始した。「健康日本 2 1」関連指標、特定健診・保健指導

に関わる集団評価指標等を対象とした。予備的解析では、人口規模の小さな都道府県では5年分の調査データをプールしてもサンプルサイズは十分ではないことから、都道府県が国民健康・栄養調査に上乘せ実施した独自データを重視することとした。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

メタボリックシンドロームを主軸とした生活習慣病関連リスクを、相互の関連を含めて把握していくことは、効果的かつ効率的な予防戦略を考える上で必須である。多くの都道府県においては、「健康日本21」の地方計画の策定及び中間評価のために、国民健康・栄養調査への上乗せ調査という形で、独自調査を実施しているが、調査項目や調査手法は、各都道府県により異なっており、相互の比較を妨げる結果となっている。このような現状を踏まえ、都道府県を単位としてメタボリックシンドローム関連の指標を中心とした指標を把握することが施策上の課題となっていた。本研究の成果により、都道府県における調査の技術的基盤の充実・強化、及び疫学的評価技術の向上を図ることができ、コアとなる指標のデータベース化・HPによる公開を通じて、データの利活用が促進される。さらに、メタボリックシンドローム関連指標の解析により、施策を展開する上での重要なエビデンスが得られる。

4. 倫理面への配慮

フィールド調査では、研究者と市町村等の保健行政担当者との間で、調査の実施、データの取り扱い等に関して十分な協議を行うとともに、疫学研究に関する倫理指針に則り、研究機関における倫理委員会の承認を得た。また、国民健康・栄養調査データの解析の際には、厚生労働省所管部局から目的外使用の許可を得た。

5. 発表論文集（発表論文多数のために2008年分のみ掲載）

- Wakita Asano A, Miyoshi M, Arai Y, Yoshita K, Yamamoto S, Yoshiike N. Association between Vegetable Intake and Dietary Quality in Japanese Adults: A Secondary Analysis from the National Health and Nutrition Survey, 2003. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2008;54(5):384-91.
- Nakamura M, Sato S, Shimamoto T, Konishi M, Yoshiike N. Establishment of long-term monitoring system for blood chemistry data by the national health and nutrition survey in Japan. *J Atheroscler Thromb*. 2008;15(5):244-9.
- Kumagai S, Nakajima M, Tabata S, Ishikuro E, Tanaka T, Norizuki H, Itoh Y, Aoyama K, Fujita K, Kai S, Sato T, Saito S, Yoshiike N, Sugita-Konishi Y. Aflatoxin and ochratoxin A contamination of retail foods and intake of these mycotoxins in Japan. *Food Addit Contam*. 2008; 15:1-6. [Epub ahead of print]
- Udagawa K, Miyoshi M, Yoshiike N. Mid-term evaluation of "Health Japan 21": focus area for the nutrition and diet. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17 Suppl 2:445-52.
- Miyoshi M, Hayashi F, Arai Y, Nozue M, Yoshita K, Yoshiike N. Regional characteristics of secular changes in obesity-related lifestyle behavior in Japan. *J Anti-Ageing* 2008; 5(2):30-38
- Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, Ohida T. Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels. *Sleep*. 2008 31, 645-652
- Watanabe H, Fukuoka H, Sugiyama T, Nagai Y, Ogasawara K, Yoshiike N. Dietary folate intake during pregnancy and birth weight in Japan. *Eur J Nutr*. 2008; 47(6):341-7.
- 野末みほ、猿倉薫子、西条旨子、藤井紘子、荒井祐介、石脇亜紗子、吉池信男、中川秀昭、由田克士：富山県の農

- 村部における栄養素等・食品群別摂取量の季節間変動及び野菜摂取量との関連についての検討. *北陸公衛誌* 2008; 34; 58-64
- 須藤 紀子, 清野 富久江, 吉池 信男: 県型保健所管内市町村における災害時の栄養・食生活支援に対する準備状況. *栄養学雑誌* 66(1):31-37, 2008
 - 久野 真奈美, 早瀬 仁美, 松永 泰子, 吉池 信男: 料理中の栄養素及び食品構成による料理群分類方法の検討〜クラスター分析による料理型との比較. *栄養学雑誌* 66(1):15-23, 2008
 - 須藤 紀子, 吉池 信男: トランスセオレティックモデルに基づいた運動指導の長期的効果に関する系統的レビュー. *栄養学雑誌* 66(2); 57-67, 2008
 - Okazaki M, Usui S, Nakamura M and Yamashita S: Evaluation of an HPLC method for LDL-cholesterol determination in patients with various lipoprotein abnormalities in comparison with beta-quantification. *Clin Chim Acta*, 2008;395:62-67
 - Nakamura M: Organization and Standardization Activity of the CDC and CRMLN, May 2008
 - Shimizutani, M., Odagiri, Y., Ohya, Y., Shimomitsu, T., Kristensen, T.S, Maruta, T, Iimori, M: Relationship of nurse burnout with personality characteristics and coping behaviors. *Ind Health* 46(4):326-335, 2008
 - Maruyama, C., Araki, R., Kawamura, M., Kondo, N., Kigawa, M., Kawai, Y., Takanami, Y., Miyashita, K., Shimomitsu, T.: Azuki Bean Juice Lowers Serum Triglyceride Concentrations in Healthy Young Women. *J Clin Biochem Nutr* 43, 19-25, 2008
 - 上田 博子, 東山 綾, 岡山 明, 岡村 智教, 奥田 奈賀子, 由田 克士, 上島 弘嗣 他, 中年男性の肥満と脂肪エネルギー比率との関連〜INTERMAP 日本における検討〜*日循予防誌* 43,123-131.
 - 由田 克士: 循環器疾患を予防するための栄養・食生活からのアプローチ. *日循予防誌* 42:14-22
 - Yokoyama T, Yokoyama A, Kumagai Y, Omori T, Kato H, Igaki H, Tsujinaka T, Muto M, Yokoyama M, Watanabe H. Health risk appraisal models for mass screening of esophageal cancer in Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(10):2846-54.
 - Kobashi G, Ohta K, Washio M, Okamoto K, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Hata A, Tamashiro H, Inaba Y, Tanaka H; Japan Collaborative Epidemiological Study Group for Evaluation of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine Risk. FokI variant of vitamin D receptor gene and factors related to atherosclerosis associated with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine: a multi-hospital case-control study. *Spine*. 2008 ;33 (16):E553-8.
 - Yokoyama A, Tsutsumi E, Imazeki H, Suwa Y, Nakamura C, Mizukami T, Yokoyama T. Salivary acetaldehyde concentration according to alcoholic beverage consumed and aldehyde dehydrogenase-2 genotype. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(9):1607-14. Epub 2008 Jul 8.
 - Yokoyama A, Omori T, Yokoyama T, Sato Y, Kawakubo H, Maruyama K. Risk of metachronous squamous cell carcinoma in the upper aerodigestive tract of Japanese alcoholic men with esophageal squamous cell carcinoma: a long-term endoscopic follow-up study. *Cancer Sci*. 2008 Jun;99(6):1164-71.
 - Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Yokoyama T, Ohya Y, Fukushima W, Kiyohara C, Hirota Y; Osaka Maternal and Child Health Study Group. Dietary glycemic index and load and the risk of postpartum depression in Japan: the Osaka Maternal and Child Health Study. *J Affect Disord*. 2008 ;110(1-2):174-9.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
吉池 信男	研究のとりまとめ、都道府県における調査技術向上手法、指標DBの開発	東京医科歯科大学医学部 S62年卒、疫学・予防医学	青森県立保健大学健康科学部栄養学科	学科長
下光 輝一	運動、喫煙・飲酒等リスク行動評価の検討	東京医科大学 S50年卒、医学博士、内科学	東京医科大学公衆衛生学、公衆衛生学	主任教授
田嶋 尚子	メタボリックシンドローム関連指標の検討	東京慈恵会医科大学 S45年卒、医学博士、内科学	東京慈恵会医科大学内科学、糖尿病学	教授
横山 徹爾	都道府県別の過剰抽出手法に関する検討	東京医科歯科大学医学部 H3年卒、医学博士、疫学	国立保健医療科学院 人材育成部	部長
中村 雅一	血液指標の地域比較のための精度管理についての検討	京都大学医療短期大学 S36年卒、医学博士、臨床検査医学	大阪府立健康科学センター 脂質基準分析室	ディレクター
由田 克士	食事調査手法の改良と標準化に関する検討	東京農業大学農学部栄養学科 S62年卒、博士(医学)公衆栄養学	国立健康・栄養研究所、国民健康・栄養調査プロジェクト、栄養疫学	プロジェクトリーダー

研究課題 温泉利用と生活・運動・食事指導を組み合わせた職種別の健康支援
プログラムの有効性に関する研究
課題番号 H18-循環器等(生習)-一般-036
主任研究者 東京農業大学地域環境科学部教養分野 准教授
上岡洋晴

1. 本年度の研究成果

本研究は、温泉資源を有する地において、ランダム化比較試験 (RCT) の研究デザインで、典型的な座位を中心としたホワイトカラー (第三次産業) と立位での反復動作を繰り返すことの多いブルーカラー (第二次産業) の男性を対象として、2週間に1回の温泉入浴と生活・運動・食事指導を6ヶ月間実施し、生活習慣病、免疫機能、体力、ストレスマネジメント、行動変容に及ぼす効果を1年後まで追跡して明らかにすることを目的とした。

研究1 (第三次産業従事者) :

「健康づくりプログラム(温泉含む)」と「少しの介入プログラム(温泉を含まない)」との比較

平成18年8-9月の期間に、市役所内の職員専用ホームページを通じて被検者の公募(30-57歳までの男性40名)を行い、43名の参加希望者があった。同年9月25-26日の期間に説明会を実施し、43名全員が抽選により「介入群」「コントロール群」のいずれになるか分からないことも含めて承諾した。抽選により、それぞれ「介入群:22名」と「コントロール群:21名」に無作為割付を行った。方法は、まず申し込み順の名簿の番号について、ビンゴ抽選機を用いて名簿のランダム化を行った。次に、その番号順に封をされた箱から「印あり(介入群):22本」「印なし(コントロール群):21本」の棒を1本ずつ引いて割付した。これは、当該研究者・介入者・評価者ではない第三者が行った。

介入群には、平成18年11月から6ヶ月間(平成19年4月まで)、2週間に1回の温泉入浴と生活・運動・食事指導を行い、毎回1時間の複合的な運動プログラム(健康運動指導士によるストレッチング、ウォーキング等)や食事指導(外食での望ましい注文方法、適量の把握等)、医師による疾病予防の講話と、その後に約60分間のナトリウム・塩化物泉での半身浴(洗身、更衣等含む)を実施した。さらに、1週間に最低でも1回だけは、「テーラーメイド・プログラム(自分で決めた運動等を実施してその後に温泉入浴)」の実践を促した。介入群には、介入終了後に3ヶ月に1回で合計4回、A4版1枚のニュースレターを送付した。内容は、主に講義内容の復習となる事項を要約したものであった。一方、コントロール群は、健康づくりのための講義を6ヶ月間で2回実施する他は、従来どおりの生活を営んでもらった。

平成18年10月にベースライン、平成19年5月に介入後の評価を実施した。アウトカムは、体格(身長・体重・BMI・体脂肪率・ウエスト囲)、血液検査(総コレステロール、LDL・HDLコレステロール、尿酸、ヘモグロビンA1c、乳酸、コリンエステラーゼ、NK細胞活性、CD4/8

等)、体力(体幹筋力:徒手筋力計、有酸素性作業能力:自転車エルゴメータによる PWC_{HRmax})、質問紙調査(Profile of Mood State、JALSPAQ等)であった。平成20年5月に、観察1年後評価を実施した。

介入群における参加率は、 $56.2 \pm 24.2\%$ で、テーラーメイドプログラムの実施率は、介入期間が $60.0 \pm 27.2\%$ 、観察期間が $30.5 \pm 29.6\%$ だった。ITT分析の結果、CD4+とCD4/8においてのみ、有意な交互作用が見られた。さらに、アドヒレンスに基づいて、介入群を2群とし、コントロール群を含めたサブグループ分析を行った結果、CD4+とCD4/8は、介入群でも良好なアドヒレンス群は、他の2群よりも有意に維持されていた。

介入群の中で参加率が高く、日常のアドヒレンスが高い群は、コントロール群や低アドヒレンス群と比較して免疫機能が良好な状態に維持されていたが、他の指標では有意な効果は見られなかった。

研究2(第二次産業従事者):

「健康づくりプログラム」と「健康づくりプログラム+温泉入浴」との比較

本研究への同意が得られた44名を、抽選により、「介入群(生活・運動・食事指導+温泉):22名」と「コントロール群(生活・運動・食事指導のみ):22名」に無作為割付し、平成18年12月から6ヶ月間(平成19年5月まで)、介入群には、2週間に1回の生活・運動・食事指導と温泉入浴(約60分間のナトリウム・塩化物泉での半身浴)を行った。コントロール群は、介入群と同一の生活・運動・食事指導を受けたが、温泉入浴はなかった。両群に行われた生活・運動・食事指導は、複合的な運動プログラム(健康運動指導士によるストレッチ、ウォーキング、ニュースポーツ等)や食事指導(外食での望ましい注文方法、適量の把握等)、疾病予防の講話などであり、計12回開催された。加えて、隔週で個別運動プログラムの実施も促した。アウトカムは、研究1とほぼ同様であった。

平成18年11-12月に実施したベースライン評価には44名全員が参加したが、平成19年6月に実施した6ヵ月後評価に参加したのは38名、平成20年6-7月に実施した観察1年後評価に参加したのは37名であり、これら3回の評価すべてに参加したのは35名(介入群17名、コントロール群18名)を分析対象とした。12回へのプログラムの参加状況は、介入群で 9.8 ± 2.5 回(5-12回)、コントロール群で 8.6 ± 3.7 回(1-12回)であった。現在、分析中である。

2. 前年度までの研究成果

横断研究として、研究1、2のベースラインのデータを用いて温泉入浴の回数および自宅における入浴の回数と、各種変数との関連性を調べた結果、温泉入浴と有意な相関があった変数はなかったが、自宅での入浴回数とGOT、CD8+、精神的ストレスとは有意な負の相関があった(発表論文集1)。本研究の質を高めるために、研究方法論の先行研究に関するナレイティブ・レビューを行った(発表論文集2)。また、温泉入浴に組み合わせる現実的な

レジャー活動やレクリエーションについて、その介入効果についての RCT のシステマティック・レビュー(SR)を行った(発表論文集 3)。SRなどで、選択的・網羅的に文献を収集するに際して、医学研究に熟練した司書の必要性を「QUOROM 声明」や「MOOSE チェックリスト」のチェック項目を挙げて議論した(発表論文集 4)。論文の質を高めるための声明・チェックリストのレビューを行った(発表論文集 5)。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

成人男性は、一般的にライフスタイルが固定化されていて、健康教育が困難な対象であり、これまでの労働衛生の手法と異なった切り口での介入が求められている。こうした者の行動変容をもたらすための健康教育では、温泉活用を含んだ包括的で多面的なアプローチの一方で、個人の勤務形態や家庭での生活様式を考慮したテーラーメイドの生活指導も必要である。本研究は、2 つの手法による複合的な効果を明らかにすることに意義があり、より効果の高い介入方法を探索する上で基礎資料になりうると考えられる。

4. 倫理面への配慮

国の疫学研究に関する倫理指針を全面的に遵守するとともに、東京農業大学倫理審査委員会及び身体教育医学研究所倫理審査委員会に研究計画書を提出して承認を得た。また、臨床試験登録(UMIN-CTR)を行った。被検者に対して、途中で辞めたい場合には、いつでも可能であることや考えられるデメリットを含む研究計画を文書と口頭で十分に説明し、参加の承諾を文書で受けた。

5. 発表論文集

- 1) Kamioka H, et al. A cross-sectional study on the present state of spa bathing and health condition in male white- and blue-collar employees, J Jpn Assoc Balneol Climatol Phys Med, 70:143-154, 2007.
- 2) 上岡洋晴他. 温泉に関する研究の質を高めるためのチェックリストや声明の活用の意義: 疫学・臨床研究のエビデンス・グレーディングと研究デザイン, 日温気物医誌, 71:87-96, 2008.
- 3) 上岡洋晴他. 「レジャー活動」と「レクリエーション」に関するランダム化比較試験のシステマティック・レビュー, レジャー・レクリエーション研究, 59:29-37, 2008.
- 4) 上岡洋晴. 疫学・臨床研究デザインと司書の役割, ほすびたる らいぶらりあん, 33:48-52, 2008.
- 5) 上岡洋晴他. 臨床試験と疫学研究における論文の質を高めるための国際動向: 人を対象とした研究デザインのエビデンス・グレーディング, 農学集報, 53:81-89, 2008.
- 6) Kamioka H, et al. Effectiveness of comprehensive health education combining lifestyle education and hot spa bathing in male white-collar employees: 1-year follow-up in a randomized controlled

trial. (投稿中)

6. 研究組織

①研究者名	②分担する 研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び専門 (研究実施場所)	⑤所属機関に おける職名
上岡 洋晴	研究 1 (第 3 次産 業従事者)	東京大学大学院教育学研究 科・平成 7 年・博士(身体教育 学)・身体教育学	東京農業大学・身 体教育学(島根県雲 南市)	准教授
岡田 真平	研究 2 (第 2 次産 業従事者)	東京大学大学院教育学研究 科・平成 11 年・教育学修士・ 身体教育学	身体教育医学研究 所・身体教育学(長 野県東御市)	研究部長
中村 好一	疫学・統計 手法の確 認	自治医科大学大学院医学系 研究科・昭和 57 年・医学博 士・疫学	自治医科大学公衆 衛生学教室・疫学 (同教室)	教授

研究課題 民間衛生施設を活用した健康増進のための効果的なシステムの開発及び評価に関する研究

課題番号 H18-循環器等(生習)・一般-042

主任研究者 国立健康・栄養研究所・国際産学連携センター 客員研究員 大賀 英史

本年度は、3年度計画の最終年度目として、1) アドバイザーの活動を助ける専門的な知識教育ツールの開発と評価、2) 基本的な生活行動の変容と定着が容易に出来るノウハウの開発と評価、3) これまで開発した地域の生活衛生施設での健康増進システムの評価、4) 蓄積した総合的なノウハウの他の地域での応用可能性の検証、を課題とした。

1. 今年度の実施事業と進捗状況

1) アドバイザーの活動を助ける専門的な知識教育ツールの開発と評価

居酒屋・・・食卓に配置する教育資料として①店の料理のうち健康的なメニューについての栄養素や健康上の効能を記載したカード、②使われている食材の栄養素や効能を記載したカード、店主が適宜、配布する資料として、③医学的な内容(動脈硬化や角な飲酒)に関するイラスト豊富なリーフレットを設置した。また、メニュー以外に、メタボリック症候群に関する事項ほか、知って欲しい基礎知識については、宴会の間のゲームとして利用できるクイズ(9問からなり、ビンゴ形式)を数種類用意し、幹事が出題者として活用するツールを開発した。

(喫茶店)・・・喫茶店は、アルコールが入らないことから、居酒屋よりも、知的に負担の高い情報の提供が可能であり、一人で利用する者の割合が多いこと、テーブルを料理が占める割合が少ないことから、利用者が喫茶の過程でテーブルにおいて読む可能性が高い。そこで、一般の利用者の興味を惹く健康情報を、欧米の医学専門誌に掲載された最新の研究成果に基づいてカード形式で作成し、30項目程度の全貌をまとめたチャートをテーブルに設置し、個別のカードは希望者に店長から渡せるようにした。カードは見出し、300字程度の説明、出典、及びイラストから構成され、アドバイザー向けバージョンには、さらに研究デザイン、信頼性、着目点など指導のための留意点が赤字で記入されている。このカードは、新聞雑誌等のニュースと類似の内容であり、喫茶店等のくつろいだ雰囲気の中で自由に読み進むことができる。この情報カードによって、コーヒー専門店の利用者では、アドバイザーに、健康情報としての留意点をわかりやすく教えてもらったり、逆に内容について対話することによって、問題を指導者が把握しやすくなり、健康リテラシーが高まると同時にモチベーションと考えられた。

2) アドバイザーのための基本的な生活行動の変容と定着の指導のノウハウの開発と評価

(食べ方のノウハウの実践的な習得) 都心の文教地区にある日本旅館(生活衛生施設)を利用し、管理栄養士、栄養士、民間の食育に関する有資格者や同等の経験や知識がある者16名に、2年次目に開発し、フランス料理店で実験をした呼吸と五感の感覚に注意を集中しながら食べることで過食を防げる方法を食事しながら実習した。終了後、自身が変化した内容の報告を精査し、アドバイザーとして認定する試験を行い5人をアドバイザーとして認定した。

(食べ方のノウハウの実践的な習得) 昨年度養成したアドバイザー6人が中心的な参加者である毎週の土日の早朝ウォーキングでは、歩数よりも、ゆっくり丁寧に歩くことで、

身体のバランスを意識する訓練を行い、ウォーキングを行う他の市民への伝達が進んだ。

3) これまで開発した地域の生活衛生施設での健康増進システムの評価

(プログラム以外の日常の利用時の歩行)

今年度は、昨年度養成したアドバイザーの一人である銭湯の主人が、講座以外の際に、銭湯の利用客の中で、健康づくりに関心を持つ可能性がある者を選び出すこととした。その者には、歩くことの意義を説明し、歩数計を貸与した。その結果、たとえば、これまで車で通っていた利用者が往復を歩く習慣が定着するなど、健康度が向上した事例が発生することとなった。

(歩行スタイル指導の重要性)

銭湯をほぼ毎日利用し、昨年度から継続して本プログラムに参加している者のうち、毎日の歩数の記録票を毎月提出する熱心な参加者は、歩数を増やすことに目標を持ち、結果を競い合うようになった。しかし、歩き方に癖（前かがみ）がある者は、ウォーキング時にアドバイスをしても直らず、歩きすぎないようにアドバイスに重点を置いたが、その後、ひざを痛め、中断せざるを得なかった者が出てきた。そこで、歩き方教室（ビデオで歩き方を撮影し、自身の歩き方を自覚してもらい、注意を喚起）を休日の昼間に開催するとともに、毎週土日の早朝の市中ウォーキングでは、集団で歩く際の指導ポイントを、「歩数よりも歩き方」を重視する活動とした。

4) 蓄積したシステムづくりのノウハウの総合した応用可能性の検証

(地域内の広がり) 昨年度認定した認定アドバイザーのほとんどが団塊の世代であるため、「団塊ネット」と称して毎月第三土曜日に、市内の東西南北4か所の地区センターでサロン活動を定期開催した。各回のテーマは手品、きり絵、絵手紙など体験型で取り組みやすいものとし、講座の前後に、センター内に体重計、体脂肪計を設置し、測定結果をフィードバックし、一ヶ月毎の体脂肪及び体重管理表を配布し、歩数計を貸し出した。年齢は、比較的高く、大半は、男性は退職者、女性は主婦であったため、次のプログラムも開発、実施した。

(地域外での応用) 対象者を、都心の会社等で働く者を対象とするため、平日の夜に都心にある旅館に集まり、アドバイザーが旅館付近の飲食店で選び方、食べ方をアドバイスし、銭湯を利用した後、旅館で歩き方の講習を実施した後、翌日の早朝、旅館付近を1時間ほどウォーキングする一泊滞在型のプログラムを実施した。アドバイザーは、二年次に養成したH市の団塊世代の男性を主とするアドバイザーと、3年次に養成された30、40代を中心とした現役社員らで構成される認定を受けた者が引率、指導した。

(銭湯及び居酒屋) 東京都内のH市での蓄積したノウハウを、他の地域の銭湯及び居酒屋での健康づくりのプログラムとして紹介し、スムーズに活用が始まることを確認した。

2. 前年度までの研究成果

著書 (共著)

○大賀英史. 健康づくりによるまちづくり. 福留強 (編) 『創年のすすめ』. ぎょうせい 平成19年12月刊行。

論文

学会発表

○大賀英史、狩野照誉、稲葉陽二. ソーシャル・キャピタルと主観的な健康観及び精神的健康との関連—近郊都市における市民健康活動によるスノーボール調査より— 第78回 日本衛生学会総会平成20年3月 (熊本)

その他 (座談会座長)

○大賀英史、山下公平、由田克士ほか. ポピュレーションアプローチのあり方を考える(前編) 公衆衛生情報. (日本公衆衛生協会機関誌). 2月号

○大賀英史、山下公平、由田克士ほか. ポピュレーションアプローチのあり方を考える(後編) 公衆衛生情報. (日本公衆衛生協会機関誌). 3月号

○大賀英史、稲葉陽二、藤原佳典 「ソーシャル・キャピタル」の可能性—絆・信頼・ネットワークがニッポンを救う 公衆衛生情報 (日本公衆衛生協会機関誌). 9月号

3. 研究成果の意義及び今後の発展

1) 研究成果の意義

- ・生活地域内の生活衛生施設としての居酒屋、銭湯、喫茶店は、定期的な利用と、一定時間、座して休息する心積もりがあって尋ねるため、健康についての学習をしやすい。また、店主と利用者との人間関係が維持されるため、適切な情報の提供や、健康面の変化に対する気付きが起きやすく、健康増進の環境として適している。
- ・年齢層や職種は、地域では、地元の自営業者、退職者、主婦が主となる。そのため、都心の生産年齢人口を対象とする場合、金曜夜の宿泊型だと集まりやすく、また一度に総合的な生活習慣改善のプログラムを提供しやすい。
- ・アドバイザーとして管理栄養士や保健師が定期的に担うことは難しいため、質の高いリーフレットやカードを設置し、利用者の興味や注意を喚起しながら提示することは、店主の専門性に依存せず、利用者の健康づくりの動機付けにつながる。
- ・プログラムに関する利便性、波及性は認められるが、個人情報の確保や、観察や介入の時期や程度を揃えることは困難であるため、プログラムの利用者に対する個別のデータの蓄積は今後の課題である。

4. 倫理面への配慮

データを評価するために記録する者には、プライバシーを守り、個人情報法に抵触せず、個人の自発的同意と随時離脱を尊重し、同意が得られた人のみを対象として行った。

5. 発表論文集

論文

○大賀英史. マインドフルネス認知療法の原理に基づく新しい食事と運動アドバイス—治療薬の服用が不要になった境界型糖尿病患者の事例を中心に臨床栄養. 臨床栄養 112巻3号 医歯薬出版.

学会発表

○大賀英史¹⁾、大森豊緑、近藤高明 ソーシャルキャピタルにおける近隣との人間関係と居住環境との関連—第78回 日本公衆衛生学会総会平成20年11月(福岡)

6. 研究組織

①研究者名	②分 担 す る 研 究 項 目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機関 における 職名
大賀英史	研究総括	東大院・医・H8・ 博士(医学)・公衆 衛生学	独立行政法人国立 健康・栄養研究所 国際産学連携セン ター(公衆衛生学)	客員研究員
廣田晃一	情報システムお よびコンテンツ に関する検討	阪大院・薬・S6 2・博士(薬学)・ 薬品製造工学	独立行政法人国立 健康・栄養研究所 情報センター (健康情報学)	IT支援プロ ジェクトリ ーダー
江指隆年	栄養面のアドバ イス内容策定と マニュアル作成	東農大・院・S4 2・博士(農学)・ 農芸化学	聖徳大学生活文化 学科(栄養学)	教授
樋口 満	運動・身体活動 面のアドバイス 内容策定とマニ ュアル作成	東大院・教育・S 52・博士(教育 学)・スポーツ栄養 学	早稲田大学・スポ ーツ科学学術院 (スポーツ栄養 学)	教授
近藤高明	自治体の健康づ くりでの産官学 連携の検討	名古屋大学・医・ S58・博士(医 学)・公衆衛生学	名古屋大学医学部 保健学科・検査技 術科学専攻・環境 衛生学(公衆衛生 学)	准教授
山下公平	地域ニーズに応 じた健康教育の 新しい方法につ いて	東大院・医・H8・ 公衆衛生学	東京都足立保健セ ンター(公衆衛生 学)	センター長
森本 兼曩	休養・ストレス 面のアドバイス 内容策定とマニ ュアル作成	東大院・医・S5 5・公衆衛生学	阪大・医学系研究 科・社会環境医学 講座環境医学教室	主任教授

平成21年2月10日(火)

(10:27~11:06)

座長
水澤

英洋／東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究課題 生活習慣病対策における健診・保健指導による行動変容にかかる成功事例の
収集及びガイドラインの作成に関する研究

課題番号 H18-循環器等(生習) - 一般-043

主任研究者 (所属施設・部署・職名) 京都大学医学部・公衆衛生学教室・教授
(氏名) 中原 俊隆

1. 本年度の研究成果

平成 18 年度に集まった行動変容の成功事例から約 70 例を採用、介入開始時の対象者の行動変容のステージ別に分類し事例集を作成、市区町村・保健所の担当部署に配布した。使いやすい事例集についてのアンケートに加え、今年度も失敗事例・成功事例の提出を依頼した。

(1) 暫定版の事例集についてのアンケートの結果 (回収率 27.95%)

Q. この事例集は保健指導に役立ちそうですか？

→ 73.8%が「役に立つ」「どちらかといえば役に立つ」という回答。

「どちらかといえば役に立たない」「役に立たない」と答えた理由として「ありきたりの内容が多い」、「失敗事例の検討を加えるべき」、「多忙な現場で目を通す時間が少ないため、ポイントだけまとめたものが欲しい」という意見がみられた。

Q. 事例をどのように分類すると使いやすいですか？

→ 行動変容のステージ別、疾病対策別(糖尿病教室、肥満対策など)、事業別(集団健康教室、調理実習など)の希望が多かった。

(2) 今年度提出があった事例

今年度は、<対象者の属性><行動変容前の状況><きっかけ><介入内容><結果><指導ポイント><指導者の感想>と項目別の記載を依頼した。成功事例 67 例、失敗事例 27 例が集まった。失敗事例の提出が少なかった理由としては、関わりが少なかった(もしくは関わりが少なかったから失敗した)、脱落したことで記録があまり残っていない、等が考えられる。

今年度集まった事例の中からも追加で聞き取り調査を行い、新たに事例集に追加した。失敗事例は教材としても利用できるようにストーリー性を重視し、失敗の原因についての考察も追加した。

(3) 事例集の概要とガイドラインの作成

平成18年度、20年度に収集した保健指導による行動変容の事例を題材とし、現場で役に立つ事例集とガイドラインの作成を目的とした。

事例の編集方法として、①ケーススタディーの資料として活用できるようにストーリー性を大切に、できるだけ詳細な経過を掲載したもの、②多忙な現場ですぐに役立つように、各事例のポイントとなる部分だけ抽出して並べたもの、の2つを用い、多様なニーズに答えられるようにした。具体的な改良点は以下のとおりである。

- ・ 目次・索引を導入し、疾病対策別、事業別のキーワードでも検索できるようにした。
- ・ 行動変容のステージについては、国際的に普及している Prochaska の5つのステージ別とし、用語の翻訳方法についても文献的考察を加えた。
- ・ 重要なポイントが一目でわかるようなレイアウトを心がけた。提出があったものは詳しい検査データを表にまとめ、前後の変化が分かりやすいようにした。
- ・ 参考文献・HPアドレスを掲載し、利用者が有用な情報にアクセスできるようにした。
- ・ アセスメント項目を作り、現場で評価する際に役立つようにした。
- ・ “目標集”と“印象に残ったセリフ集”を作成した。
- ・ 共同研究者の管理栄養士からの成功事例を追加した。
- ・ 共同研究者の糖尿病内科医師から提供されたクリニックでの事例を掲載し、受診に付なげた後に専門医がどのような介入を行っているかという参考資料とした。

《成功事例の考察の例》

【50代女性 高血圧あり】

減量の必要性を感じ健康教室への参加を希望していたが昼間仕事のため不可能であった。夜間のコースを新たに設け職域にチラシで広報したところ、友人と参加。ほぼ皆勤で減量に成功した。できることを実践してみようという気持ちになり、教室終了後自主サークルに参加している。

(担当者の意見) 夜間の健康教室を開催したところ、今まで仕事のため昼間は来られなかったという声が多く聞かれた。参加者の仲間意識が強く、情報交換やよい雰囲気作りもできている。運動の自主サークルは毎週特定の時間に集合し、ストレッチとウォーキングを行うもの。リーダー的存在の参加者がまとめてくれており、内容も負担が軽く、会費や事前申し込みが要らないという点で参加しやすくなっている。

実際の事例集では事例の経過や担当者の意見、ポイントなどを表にまとめた。データや教室の詳しい概要、使用した資料等があるものは掲載した。さらに後述のように我々の<考察>を加え、<検討のポイント>として現場に生かす際に考えてもらいたい点を、<アセスメント>として実際の事業でできている点・できていない点を確認できる項目を掲載した。

<考察>

この事例は、夜間なら参加できるというニーズに合わせて健康教室を開催した点で、募集に関して成功している。コースは14回と長めで、参加者同士の交流も深まり、健康教育以外にも「楽しい」「知り合いができたことがうれしい」という感想もあった。コースの長さに関しては、予算・人員・扱うテーマによって変わってくるが、長ければこの事例のように参加者同士の交流やより大きな成果が得られるであろうし、短ければ参加の際の負担が少ないということで、多忙な対象者のニーズに合うであろう。

スタッフも事務的ではなくできるだけ参加者と会話をし、声をかけ、一緒に実習・勉強し、雰囲気作りを心掛けたとのこと。指導側から何かを押し付けるより、同じ問題・同じ目標を抱えた仲間の言動のほうに影響を与えることもある。自主サークルに関しては、参加者の中にリーダー的存在の方がいたことでうまくいったとのこと、参加者の強みを生かしながら運営ができています。内容もストレッチとウォーキングのみで負担が軽く、会費や事前申込もなしで参加できるという気軽さも成功の一因であった。

事例の女性に関しては、行動変容の必要性を感じていた～プログラム開始期にあたり熟考ステージとした。減量の成功、自主サークルへの参加と、維持ステージまで進めた様子がうかがえる。

<検討のポイント> … 事例を参考にして、以下の点について考えてみましょう。

- 仕事や家庭状況の制約があり事業に参加しにくい人に対して、どのような対策が取れますか？
- 新しく事業を始めるとき、どのような広報が効果的ですか？
- 健康教室の会場のセッティング（グループ分け、席配置など）はどのようにしますか？
- 健康教室の雰囲気を良くするために、具体的に何ができますか？
- 自主サークルの開催のために何が必要ですか？
- 自主サークルの継続のために何が必要ですか？
- もっと対象者が積極的に参加できるようにするには、どのような方法がありますか？

<アセスメント> … 自分の関わっている事業について見直してみましょう。

- 事業の方向性や目的がはっきりしている。
- 参加者が事業に期待しているものを満たすことができる。
- 参加者が積極的に参加できる雰囲気作りができています。
- 参加者に選択の自由がある。
- 参加者がグループの中で正直に話している。
- 参加者一人一人が自分の長所を生かした参加ができています（リーダー的存在、人前で話すことが上手、など）。

最後に各事例から得られた考察と検討のポイント、アセスメントを“計画・立案”、“実施”、“評価・考察”、等の項目に従ってまとめ、ガイドラインを作成した。

2. 前年度までの研究成果

平成 18 年 11 月に、全国の市区町村と保健所に対し郵送により行動変容成功事例の収集及び調査を行った。健康教育の現場での成功事例が約 1100 例集まった。そのうち、内容が特に教育的なもの約 70 例強を採用し、追加で聞き取り調査を施行した。介入時の対象者の状況（①無関心期②前準備期③準備期④前期実行期⑤後期実行期⑥維持期）別に分類、事例集を作成した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

収集した成功事例から得られた保健指導のポイントに加えて、コーチングなどの概念を取り入れ、行動変容につなげるより効果的なガイドラインの作成を検討していく。

4. 倫理面への配慮

京都大学医の倫理委員会に申請し、その承認を受けた。

5. 発表論文集

無し（内容の一部は日本公衆衛生学会で発表）

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
中原俊隆	総括、調査、解析	京都大学医学部・昭和 49 年卒・医学博士・公衆衛生学	京都大学医学部・公衆衛生学教室	教授
里村一成	調査、解析	京都大学医学部・昭和 55 年卒・医学博士・公衆衛生学	京都大学医学部・公衆衛生学教室	准教授
岩永資隆	調査、解析	福岡大学医学部・昭和 63 年卒・学位なし・公衆衛生学	京都大学医学部・公衆衛生学教室	助教

研究課題 わが国の女性における生活習慣病の実態把握と発症要因の探索及び介入に関する研究

課題番号 (H19-循環器等(生習)一般-018)

主任研究者 東京女子医科大学産婦人科学教室 主任教授 太田博明

1. 本年度の研究成果

研究1 中高年女性のコホート集団を対象とした研究

わが国の中高年女性におけるメタボリックシンドローム (Met-s) 該当者やその予備群の実態と生活習慣の把握, および Met-s と骨粗鬆症との疾患関連性とそれらの予防のための共通因子を探索すべく, 中高年ボランティア女性 230 例を対象に調査研究を行った。身長, 体重, 腹囲 (WC), 血圧および骨密度 (BMD) を実測し, 血液検査による関連血中因子 130 項目 (脂質代謝: TC, HDL-C, TG, 糖代謝: FBS, HbA1c, 骨代謝: ucOC, アディポネクチン, 高感度 CRP, ホモシステイン, ペントシジン) の血中濃度を測定した。インピーダンス (BIA) 法にて体脂肪率 (PBF), 内臓脂肪面積 (VFA) を計測し, 脈波伝播速度 (PWV) により動脈硬化への傾きを把握した。さらに質問票により栄養調査および身体活動調査を施行した。

① 40 ~ 80 歳の健常女性 221 例 (平均年齢 58.6 ± 9.0 歳) 中, WC: 90cm 以上のものは 35 例 (15.8%) であったが, 診断基準より Met-s 該当者は 4 例 (1.8%) であった。また同じ集団で VFA: 100 cm² 以上のものは 69 例 (31.2%) であった。WC は, 血圧, γ -GTP, 血中ナトリウム, TG, HDL-C, 遊離脂肪酸 (NEFA), 尿酸, FBS, HbA1c, ICTP, ペントシジン, アポリポ蛋白 A1, 同 B, 高感度 CRP, PWV, PBF, VFA, 年齢, 体重との間に有意な相関性を認め, 栄養調査からは, 摂取重量, 炭水化物, カリウム, 葉酸, ビタミン K との間に有意な正相関を認めた。

② 一方, BMD に対して有意な相関を認めた因子は, HDL-C, アポリポ蛋白 A1, アディポネクチン, ucOC, 高感度 CRP, PWV, 年齢, 身長, 体重であった (各 $P < 0.05$)。BMD 測定をし得た 212 例のうち, 原発性骨粗鬆症の診断基準により, 骨粗鬆症は 25 例 (11.8%), 骨量減少 79 例 (37.3%), 正常 108 例 (50.9%) であった。正常群と比較し, 骨粗鬆症群は低 HDL-C, 高 ucOC, 高 PWV, 低身長, 低体重であった。

③ さらに, 動脈硬化の指標である PWV は, 血圧, WC, γ -GTP, リパーゼ, TG, TC, リン脂質, NEFA, 尿酸, アポリポ蛋白 B, 同 E, FBS, HbA1c, ICTP, ビタミン A, アディポネクチン, ucOC, 高感度 CRP, PBF, VFA, 年齢, BMD, 身長, 体重との間にそれぞれ有意な相関性を認めた。栄養摂取ではカリウム, ビタミン D, ビタミン B6 との間に有意な正相関を認めた。

以上の本年度の研究成果から内臓脂肪蓄積および骨粗鬆症の発症・進展に介在する因子として, HDL-C, アポリポ蛋白 A1, アディポネクチン, PWV, 体重の 5 因子が抽出された。これらの因子はそれぞれ Met-s に対して負に, 一方, BMD には正に作用することが判明した。さらにアディポネクチンは, 内臓脂肪蓄積のみならず, 糖代謝, 収縮期血圧や動脈硬化 (PWV) といった Met-s 全体や炎症マーカー (高感度 CRP) にも影響を及ぼした。

研究2 大規模成人女性を対象とした研究

本研究では、大規模女性コホート研究におけるベースラインデータ及び追跡データを利用して、メタボリックシンドローム（Met-s）の有病・発生・死亡状況の実態を把握するとともに、生活習慣・保健習慣等との関連を横断的および縦断的に検討することを目的として、(1) Met-sを含めた生活習慣病の有病・発生・死亡状況の把握及びその妥当性の検討、(2) 生活習慣・保健習慣の妥当性およびその変化に関する検討を行った。

(1) については、昨年度メタボリックシンドローム（Met-s）の有病状況の横断的把握に加えて、本年度は10年間のフォローアップ調査への参加に同意した約17000名を対象として、ベースラインから追跡2年後および4年後における各種疾患の発生状況を検討した。平均追跡期間は3.2年であり、Met-sから進展すると考えられる疾患の発生数は、心筋梗塞21名、脳梗塞36名、脳出血8名、くも膜下出血13名、狭心症53名、TIA34名であった。

(2) については、昨年度は生活習慣のうち食事調査項目について、サブサンプルを対象とした妥当性検討を行い、本年度も継続し、現在その解析中である。本年度はさらに、当該対象者用の食物摂取頻度調査票の開発を行い、追跡6年後の調査票に盛り込んだ。また、サブサンプルの内、ベースライン(1999年)、2年目(2001年)、4年目(2003年)調査のすべてに回答がある450名を対象として、長期的にみた女性の生活習慣（喫煙、飲酒、食品摂取頻度）の安定性と変化の状況を検討した。その結果、喫煙者割合は4年間に14.7%から11.3%に減少していた。また喫煙状況に関する解答の一致率は95% ($\kappa=0.788$)であった。飲酒および食品摂取頻度について2001年-2003年の回答の再現性をスピアマンの順位相関係数により検討した結果、飲酒0.82、牛乳・乳製品0.55、豆腐0.56、納豆0.59、みそ汁0.71、朝食0.67であった。過去2年間に妊娠を経験した人では飲酒0.64、牛乳・乳製品0.46、豆腐0.54、納豆0.35、みそ汁0.63、朝食0.47であった。

これらのことから、喫煙、飲酒は、比較的变化しにくい生活習慣であることが確認された。しかし妊娠を経験した人では一致率がやや低く、妊娠は喫煙・飲酒習慣の変化に影響する要因であることが明らかになった。みそ汁は他の食品に比べて変化しにくい項目であった。30歳代以上の女性では牛乳、豆腐、納豆の摂取頻度が有意に増加している傾向がみられ、今後の摂取傾向を健康への影響とあわせて観察していく必要があると考えられた。

2. 前年度までの研究成果

研究1 前年度までに、BIA法によるPBFおよびVFAとPWV法による動脈硬化判定の妥当性が判明した。①BIA法による体成分分析の有用性、②脂質異常症におけるPWVによる動脈硬化への傾きの把握、③BMDとPWVによる血管硬化度との関係の各項目について検討を行った。その結果、BIA法によるPBFおよびVFAとPWV法による動脈硬化判定の妥当性が判明した。そこで、この両方法にてMet-sと骨粗鬆症の疾患関連性の実証研究を今年度展開することとなった。

研究2 大規模女性コホート研究のデータを利用して、①40～59歳の9,647名を対象として、メタボリックシンドローム（以下Met-s）の横断的な有病状況検討した。Met-s

を示す者の割合は 3.4% と低く、いずれの項目についても、高齢になるにしたがい、その割合が高くなっていた。また、②曝露情報としての食事摂取状況及び身体活動状況の妥当性検討をサブサンプルを対象として実施し、本コホートメンバー用の半定量食物摂取頻度調査票の開発に供した。

3. 研究成果の意義および今後の展開

研究 1 Met-s において、内臓脂肪蓄積のみにとどまっている状態では、体重増加およびアディポネクチンの低下により、BMD の増加を呈する。しかし内臓脂肪蓄積が亢進し、糖代謝や脂質代謝の亢進や血圧上昇、高 CRP を呈すると、BMD の低下を来す。つまり、Met-s に至らない内臓脂肪蓄積の段階で予防策を講じることが、糖・脂質代謝異常や高血圧の防止、ひいては動脈硬化の抑止が可能となり、その結果、骨粗鬆症を招くこともないと考えられる。

以上のごとく、Met-s と骨粗鬆症の疾患関連性を示す仮説を提唱するに至った。次年度以降は、内臓脂肪蓄積防止をふまえた経時的調査研究に着手する予定である。一方、今年度の介入効果を検討すべく、栄養・運動各指導による経時的効果を検討する予定である。

研究 2 本研究では調査票による自己申告により、生活習慣・保健習慣の調査を行っている。しかし、質の高い研究であるためには、曝露情報としての各種習慣についての正確な情報の把握が前提となる。そのため、自己申告による生活習慣・保健習慣の情報が正確であるかどうかを確認する妥当性検討を横断的に実施し、さらに追跡期間中における変化に関する検討も実施している。また、コホート研究におけるベースライン時における各種疾患の有病状況を検討し、その後の追跡期間中における各種疾患の発生状況も把握し、その妥当性についても検討を継続している。これらの結果を踏まえて、今後生活習慣・保健習慣と疾病発生状況の関連を横断的に検討することはもちろんのこと、コホート内症例対照研究のデザインを用いて、縦断的に検討する準備を整えつつある。

4. 倫理面への配慮

研究 1 本研究は東京女子医大倫理委員会の承認を平成 19 年 3 月 29 日（受付番号：1103）に取得し、同委員会の倫理規定に則り、十分な配慮のもと実施している。

研究 2 本研究は文部科学省・厚生労働省通知の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守している。この研究課題にかかわる倫理およびプライバシーの保護は、次のとおりである。
①調査脱落者および死亡者についての調査は、書面にて同意した調査参加者について実施している。

②個人識別情報へのアクセスは、分担研究者（研究②本体の主任研究者である林）が指名した研究者に限定され、対象者番号を付与した上で、厳重に保管管理されている。

③データ解析に際しては、対象者番号を用いて匿名化された調査票情報のみを取り扱う。

④本体の大規模研究計画については、独立研究評価委員会の審査・承認（平成 14 年 10 月 9 日）、群馬大学医学部の IRB（施設内審査委員会）の承認（平成 13 年 7 月 30 日）および国立保健医療科学院の研究倫理審査委員会の承認（平成 15 年 2 月 3 日）を既に得

ている。また、本研究そのものに関しては、独立行政法人国立健康・栄養研究所の研究倫理審査委員会（疫学研究部会）の承認（平成 19 年 5 月 17 日）を得ている。

5. 発表論文集

研究 1 Mikumo M, Okano H, Yoshikata R, Ishitani K, Ohta H: Association between lumbar bone mineral density and vascular stiffness as assessed by pulse wave velocity in postmenopausal women. Journal of Bone and Mineral Metabolism 27(1): in press.

研究 2 該当なし

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
太田博明 (主任研究者)	更年期外来受診者を対象とした研究(研究①)の構築および管理と研究班全体の総括	慶應義塾大学・昭和45年3月卒・医学博士・産婦人科学(ウイメンズヘルス)	東京女子医科大学(産婦人科)	主任教授
松村 康弘	大規模成人女性を対象とした研究(研究②)の総括, 妥当性検討	東京大学大学院医学系研究科・昭和60年・保健学博士・疫学	桐生大学・栄養疫学(医療保健学部)	教授
岡野 浩哉	研究①における調査フィールド・結果フィールドバック方法の構築	群馬大学医学部・平成元年・医学博士・産婦人科学(更年期医学)	東京女子医科大学(産婦人科)	非常勤講師
石谷 健	研究①におけるデータ収集計画の作成・解析	慶應義塾大学医学部・平成6年・医学博士・産婦人科学(更年期医学)	東京女子医科大学(産婦人科)	准講師
林 邦彦	研究②における調査の実施, データの管理, 妥当性の検討	東京大学医学部保健学科・昭和55年・保健学博士・疫学	群馬大学医学部保健学科・疫学	教授
藤田 利治	研究②における統計解析, 疾病・死亡の妥当性検討	東京大学大学院医学系研究科・昭和55年・保健学博士・精神保健	統計数理研究所疫学	教授

研究課題 地域・職域における生活習慣病予防活動・疾病管理による医療費適正化効果に関する研究

課題番号 H-19 循環器等（生習）—一般—019

主任研究者 あいち健康の森健康科学総合センター 副センター長兼健康開発部長
津下 一代

1. 本年度の研究成果

本研究では、メタボリックシンドローム（MetS）の概念を活用した保健指導等による生活習慣病予防効果について検証し、対象者特性にあわせた効果的・効率的かつ安全な保健指導プログラムの開発、保健指導投入量と効果の検証、特定保健指導導入とそれに伴う保健事業体系再構築が健康指標および医療費に及ぼす効果について検証することを目的としている。

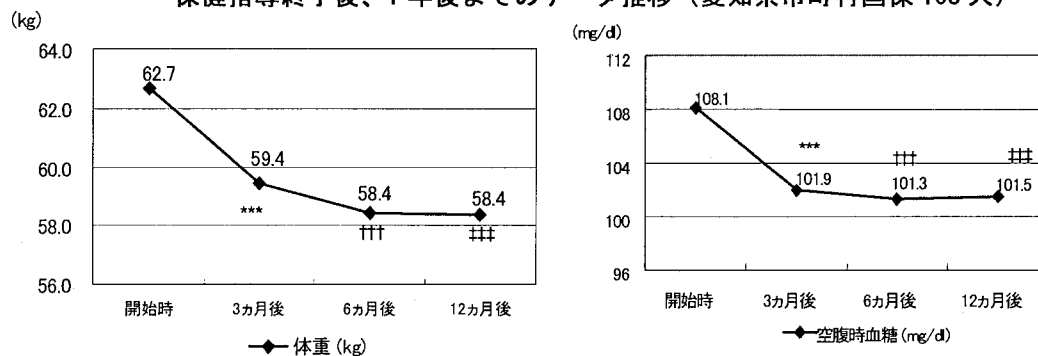
研究2年目として本年度は、①保健指導試行事業の1年後の医学的評価、②健診・保健指導事業評価のためのデータベース化と分析法の検討、③医療費分析法の検討、④健康運動指導士に対する調査結果をもとにしたマニュアル作成等をおこなった。

1) 特定保健指導試行 1年後の評価

1年目の保健指導試行事業参加者について、短期効果(3ヵ月後)、1年後の長期効果を確認した。1年後のデータについては現在収集の途中であり中間的な分析となっている。

- ① 地域：市町村国保における積極的支援型保健指導の効果を検証した。330人（男131人、女199人）を登録、3ヵ月後のMetS減少率は46%、MetS+予備群減少率は17.1%、階層化の改善（積極的支援レベル→動機付け支援以下）は20%であった。1年後の健診データについては42%取得した段階ではあるが、体重4%以上減少達成率は48.6%、MetS減少率56%、MetS+予備群減少率は35%であった。

保健指導終了後、1年後までのデータ推移（愛知県市町村国保108人）



- ② 職域・健保：5職域健保を対象とした積極的支援型参加者を登録、365人（男296人、女69人）について短期効果を、333人について1年後効果を検証した。体重4%減少達成率は短期効果では32.3%、1年後28.2%であった。MetS減少率は短期効果で38%、MetS+予備群減少率は36%、対照群のMetS減少率は4%、MetS+予備群減少率はΔ2%であり、中間評価ではあるが保健指導実施群でMetS減少率が良好であった。1年後の医療費は両群で有意な差を認めていない。

2) 特定健診・保健指導事業評価のためのデータベース化と解析法の検討

今年度さらに1国保、5健保を加えて特定保健指導対象者を登録した。抄録作成時点で初回支援が終了した者は934名である。対照群については、平成20年度から法律で保険者に保健指導実施が義務化されているため、研究班が対照群を無作為に設定することは困難であるが、保険者の都合で実施できない対象があることから、「階層化されているが保健指導を受ける機会がない者」を対照群とした。現段階の知見としては、特定保健指導参加者のうち男性の割合は地域62%、職域90%、平均年齢は地域56.8±7.1歳、職域48.1±6.5歳、階層化保有リスクとしては、地域では糖代謝が高く、職域では血圧、喫煙が高い傾向である。今後、性・年齢を調整して地域と職域の比較を行う予定である。配偶者がリスク（保健指導対象か治療中）を保有している場合、夫のリスク保有率は56%、配偶者がリスクなしの場合の夫のリスク保有は41%であり、一致率について有意差を認めた。

3) 医療費分析法検討

生活習慣病リスクが受診回数や医療費に与える影響を、他の被験者属性をコントロールした上で推計する目的で、本年はトヨタ自動車健保データを用いて、保健指導参加者の過去の健診データと1～2年後の医療費の関係を分析した。その結果、以下のことが示唆された。

- ・ 生活習慣病リスク判定は長期的には受診機会の増加につながっている
- ・ 治療回数については、リスク判定よりも、年齢・既往症などが有意な影響を持つ
- ・ 一診療実日数あたりの生活習慣病関連医療費はリスク判定の程度、喫煙習慣、既往歴の存在によって有意に増加している
- ・ 積極的支援判定者では、5年後の生活習慣病関連の医療費は動機付け支援判定に比べて有意に高い。

4) 運動に関する保健指導の安全確保に関する研究

健康運動指導士6,210名に対して、事故・ヒヤリハットの体験、安全管理についてアンケートを実施した。1,955名より有効回答を得（31.5%）、このうち指導経験のある1,617人について分析した。指導中、後に事故に遭遇した健康運動指導士の割合は25%に上った。救急トレーニングの実施は40%、定期的トレーニングは17.5%、安全管理マニュアル作成は26%、ヒヤリハット事例の検討は20%であった。今後、安心して安全に運動指導できる体制づくりが必要との観点から、運動指導時の安全管理マニュアルを作成、配布予定である。文献的考察を継続、3次救急における活動中の重症心血管事故に関する調査を開始した。

2. 前年度までの研究成果

前年度は、保健指導プログラム作成、人材養成、特定保健指導試行事業の実施と評価を行い、中間評価(3ヵ月後)ではあるがメタボリックシンドローム減少効果を確認した。医療費分析については大規模企業健保レセプトデータと健診データの突合、探索をおこなった。安全に運動指導を行うためのリスク管理については、文献的考察ならびに健康スポーツ連盟加盟の健康増進施設に対する実施調査をおこない、安全管理マニュアルの必要性を考察した。

3. 研究成果の意義および今後の発展

前年度の試行事業の検証を踏まえ、本年度本格実施の保健指導についても対象者分析と効果検証を開始した。多施設（健保）共同で健診データと医療費データから保健事業を分析できるよう、データベース化と分析手法の開発に着手している。今後は登録を拡大、各種保健指導プログラムによる健診指標、MetS減少率の検証や医療費分析を共通ツールで行なっていく。研究で開発された事業評価のためのツール、運用方法やプログラム等を公開し、保健指導事業の評価指標の在り方について具体的な提案につなげたい。

4. 倫理面への配慮

データの取り扱いについては個人情報保護法、疫学研究に関する倫理指針に基づき、匿名化したデータセットを用いて分析している。また、主任研究者、分担研究者の倫理委員会の審査を受け、承認された形態で研究を実施するなど、法律や倫理面に十分に配慮している。

5. 発表論文集

津下一代：どう取り組むか！特定健診・特定保健指導。日本健康教育学会誌。16(2)57-59。2008

津下一代：保健指導者としての医師、保健師、看護師、管理栄養士の役割。日本臨床 66.9.632-638。2008

村本あき子、津下一代、ウエスト周囲径 90cm 以上の女性に対する生活習慣介入研究(ウエスト周囲径 3cm 縮小の効果)、肥満研究、vol.13 No.1 60-67, 2007

村本あき子、津下一代：メタボリックシンドローム指標としての血清アディポネクチン濃度測定の有用性 糖尿病。51. Suppl. 1. S258.2008

尾関明美、浅井洋代、津下一代、地域における効果的かつ効率的な保健指導プログラムについて—支援タイプ別の検討—日本公衛誌 55(Suppl.): 412, 2008

松本綾子、津下一代、運動指導中の内科的事故の状況と健康増進施設の安全管理体制について。日本臨床スポーツ医学会誌。16 (4) S171. 2008

松永里香、黒田利香、大藤直子、肘井千賀、柳川真美、松原建史、小池城司、神宮純江。多理論統合モデルに基づく行動変容ステージ別特定保健指導プログラム開発。日本公衛誌 55(Suppl.):241, 2008

Nobuyuki Miyatake, Sumiko Matsumoto, Motohiko Miyachi, Masafumi Fujii, Takeyuki Numata. Relationship between Changes in Body Weight and Waist Circumference in Japanese. Environmental Health and Preventive Medicine 12, 220-223, 2007

国橋由美子、宮武伸行、西河英隆、斉藤剛、田中晶子、沼田健之。Body mass index 30 以上を対象とした「ヘルスアップ教室」開催の試み。保健の科学 50, 339-342, 2008

Nobuyuki Miyatake, Sumiko Matsumoto, Masafumi Fujii, Takeyuki Numata. Reducing waist circumference by at least 3 cm is recommended for improving metabolic syndrome in obese Japanese men. Diabetes Research and Clinical Practice 79, 191-195, 2008

沼田健之、宮武伸行、松本純子、藤井昌史、宮地元彦。5ヵ月間の生活習慣改善教室参加者女性における体重変化量との関連。日本予防医学会雑誌 3, 13-16, 2008

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門	⑤職名
津下 一代	研究総括、プログラム開発、計画と評価	名古屋大学医学部、昭和58年 医学博士、内科学	あいち健康の森健康 科学総合センター	副センター 長
村本あき子	地域における生活習慣病対策	名古屋大学医学部、平成9年 卒、内科学	あいち健康の森健康 科学総合センター、	生活習慣病 予防班長
石川 貴之	大企業健保における 疾病予防管理	名古屋市立大学医学部、平成 8年卒、医学博士、内科学	トヨタ自動車、 安全健康推進部	トヨタ自動 車・産業医 准教授
玉腰 暁子	分析評価	名古屋大学大学院医学研究 科平成3年・医学博士・疫学	愛知医科大学、 公衆衛生学教室	
沼田 健之	運動実践を含む積極 的支援プログラム	東京医科大学、昭和54年卒、 医学博士、公衆衛生学	岡山県南部健康づく りセンター	センター長
小池 城司	効果的・効率的な保 健指導手法の開発	九州大学大学院医学系研究 科平成3年卒・医学博士	福岡市健康づくりセ ンター、公衆衛生学	健康推進課 課長
中川 正美	医師会における保健 指導実施体制の検討	名古屋大学医学部昭和41 年・医学博士、整形外科	中川整形外科・ 内科、総合診療学	院長
水上 哲秀	保健指導医研修方法 等の検討	金沢大学医学部大学院昭和5 4年 医学博士、消化器病学	水上クリニック 内科学、総合診療	院長
川淵 孝一	保健指導が医療費に およぼす効果の検証	一橋大学商学部商学科卒、医 療経済学、医療政策	東京医科歯科大院医 療経済学	教授
加田 賢治	運動中に発症した循 環器疾患の解析	名古屋大学大学院医学研究 科、医学博士、生理学	社会保険中京病院 循環器科学、	循環器科部 長
織田 順	重傷搬送事例の特性 と状況に関する調査	大阪大学医学部、平成5年卒、 医学博士、救急医学	東京医科大学 救急 医学	講師
宮地 元彦	スポーツ科学からの 傷害・事故予防対策	鹿屋体育大学院平成2年卒、 体育科学博士、運動生理学	国立健康・栄養研究 所 運動生理学	プロジェク トリーダー
研究協力者				
西垣 良夫	健診データの集約に よる疾病管理方策	横浜市立大学医学部、昭和5 3年、医学博士、公衆衛生学	佐久総合病院 公衆衛生学	副院長
近藤 良伸	健康増進計画と特定 健診・保健指導	東京大学医学部 平成8年、 公衆衛生学	愛知県衣浦東部 保健所、公衆衛生学	課長補佐
中村 正和	喫煙習慣に着目した 保健指導効果の検討	自治医科大学・昭和55年・ 学士(医学)、公衆衛生学	大阪府立健康科学セ ンター、予防医学	健康生活推 進部長
畑中 陽子	健保における予防対 策		デンソー健康保険組 合 保健相談室	保健師

平成21年2月10日(火)

(11:11~11:50)

座長
竹下 彰／福岡県済生会二日市病院 顧問

研究課題 慢性心不全基本治療薬である利尿薬のクラス内予後改善効果の差異に関する研究

課題番号 H18-循環器等（生習） - 一般 - 046

主任研究者 兵庫医科大学内科学循環器内科・教授
増山 理

1. 本年度の研究成果

日本における慢性心不全症例は200-250万人と推測される。わが国では海外で行われた大規模臨床試験の結果をもとに、心不全診療に関するガイドラインが作成され、心不全診療の最適化が図られている。しかし、いまだに慢性心不全症例の10年生存率は30%程度に過ぎない。日米欧のいずれの心不全治療ガイドラインにおいても、利尿薬は心不全患者に対して積極的に投与すべき基本治療薬のひとつである。実際、わが国において利尿薬は慢性心不全患者の約70%の患者に投与されている。しかし、利尿薬の生命予後改善効果に関するエビデンスは無い。むしろ、最近の心不全モデル動物を用いた実験で、短時間作用型利尿薬は生命予後を悪化させる可能性が示された。また、我々は心不全モデル動物実験により生存率改善効果は短時間作用型利尿薬に比し長時間作用型利尿薬で優れていることを示した。そこで我々は本臨床研究において、慢性心不全症例を対象とし、長時間作用型利尿薬と短時間作用型利尿薬の効果を、前向き無作為オープン比較試験により検討することにした。平成18年度にスタートしたが、以下に本年度における成果を述べる。

(1) 患者登録の完了

平成18年度に研究代表者および分担研究者の施設を中心とする8施設（秋田大学医学部付属病院、大阪大学医学部付属病院、近畿大学医学部付属病院、国立循環器病センター、宝塚市立病院、名古屋市立大学病院、兵庫医科大学病院、和歌山県立医科大学付属病院）により多施設共同研究組織を結成し、平成18年6月から患者登録を開始した。目標症例数（300例）を達成するため、心不全診療を積極的に行っている他の施設にも参加を要請し、医誠会病院、茨木医誠会病院、川崎病院、町立津南病院、奈良県立医科大学病院、東宝塚さとう病院、本荘第一病院の7病院の協力を得ることができた。予定の平成19年度末までには少し間に合わなかったが、最終的に平成20年8月15日をもって320例を登録して患者登録を終了することができた。

(2) データクリーニングの施行

患者登録終了にともない、登録された患者データを見直したところ、2つの問題点が浮かび上がった。一つは必要なデータがまだWEB上で登録されていない症例があること、もう一つは入力間違いと思われる異常なデータがあることであった。研究協力医師にデータの入力と確認を依頼して、データを正確なものとするため継続的に努力している。

(3) 登録患者の特徴

登録されていた患者（データ入力の終了した287人）の特徴について解析してみたところ、男性61%、女性39%、平均71.9歳であった。基礎疾患としては陳旧性心筋梗塞が最も多く(35%)、次いで拡張型心筋症(22%)、心臓弁膜症(22%)、高血圧性心不全(8%)であった。左室駆出率が50%以上と正常範囲であるいわゆる拡張障害の心不全患者が53%

を占めていた。処方されている内服薬としては ACE 阻害薬 22%、アンジオテンシン受容体拮抗薬 53%、アルドステロン受容体拮抗薬 41%、 β 遮断薬 54%、ジギタリス 21% であった。これまでに日本で行われた慢性心不全に対する薬物治療の前向き臨床研究には ARCH-J (アンジオテンシン受容体拮抗薬カンデサルタンとプラセボの比較) や MUCHA (β 遮断薬カルベジロールとプラセボの比較) がある。J-MELODIC 試験にエントリーされた患者は ARCH-J や MUCHA の患者と比べると高齢者が多く、女性が多い。これは左室駆出率の低下を患者のエントリー基準にいていない (ARCH-J や MUCHA では 45% 以下) ためと考えられる。J-MELODIC 試験の患者においても、左室駆出率の低下した患者は比較的若年で男性に多い。J-MELODIC 試験の患者の特徴はこれまで報告されている日本人の心不全患者の特徴とほぼ一致するものであり、J-MELODIC 試験で得られる結果は日本人の心不全患者に幅広く適応されうるものになることが期待される。特に拡張不全患者については、これまでの慢性心不全治療に関する大規模試験がほとんど収縮不全患者対象に行われてきたために非常にデータが少ないので、J-MELODIC で得られるデータは貴重なエビデンスになることが期待される。

2. 前年度までの研究成果

(1) 本臨床試験名を日本語で「利尿薬のクラス効果に基づいた慢性心不全に対する効果的薬物療法の確立に関する多施設共同臨床研究」、英語では Japanese Multicenter Evaluation of Long- versus short-acting Diuretics In Congestive heart failure、略称を J-MELODIC とした。

(2) 試験プロトコルを以下のように作成した。すなわち、慢性心不全症例 [① 過去 6 ヶ月以内に Framingham の心不全基準を満たす心不全が確認された ② NYHA II-III の症例で 1 ヶ月以上安定している ③ ループ利尿薬が投与されている ④ 20 歳以上 ⑤ 文書による同意] を長時間作用型利尿薬アゾセミド群 (アゾセミド錠を一日一回朝食後 30mg~60mg 経口投与する) と短時間作用型利尿薬フロセミド群 (フロセミド錠を一日一回朝食後 20mg~40mg 経口投与する) にランダム化し、前向き無作為オープン比較試験により予後を検討する。一次エンドポイントは心不全症状の悪化による入院または心血管死である。二次エンドポイントは ① 全死亡 ② QOL の変化 (3 ヶ月以上にわたる SAS 1Mets 以上の低下ないし NYHA I 度以上の悪化) ③ BNP (割付前より 30% 以上の上昇) ④ 心不全症状の悪化により、以下のいずれかの処置が必要となった場合 [i 入院 ii すでに用いている、試験薬あるいは併用薬の中止・減量・増量 iii 心不全治療目的での薬剤の新規追加 (追加後 1 ヶ月以上経過した場合)、静注投与用抗心不全薬の 4 時間以上の投与] とする。また、神経体液性因子や生理学的検査指標の推移を比較検討し、両者の間に有効性において差異が存在する場合には、その機序を明らかにすることにした。

(3) 研究組織の結成と症例の登録

研究代表者および分担研究者の施設を中心とする 8 施設 (前述のとおり) の研究協力施設により多施設共同研究組織を結成し、さらに心不全診療を積極的に行っている施設の協力を得て、計 15 施設にて症例のエントリーを行った。平成 18 年 6 月 2 日に最初の患者を登録し、平成 20 年 3 月 31 日現在で 275 例登録した。当初の予定の平成 19 年度末に目標の症例数に届かなかったため、各施設の研究協力医師に依頼し倫理委員会で延

長の許可を取っていただき、さらに症例登録を進めることにした。

(4) プロトコールの公的 WEB サイトへの登録

J-MELODIC の概要をアメリカの公的 WEB サイトである ClinicalTrials.gov と日本の公的 WEB サイトである UMIN に登録した。定期的に内容を更新している。

(5) プロトコール論文の発表：プロトコール論文を *Circulation Journal* に掲載した (発表論文集参照)。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

慢性心不全はあらゆる心疾患の終末像であるが故に完治することではなく、入退院を繰り返すことが多い。また重症者は入院期間が長引き、高価な治療が必要になり、医療費増大に及ぼす影響は多大なものがある。これまで欧米を中心に ACE 阻害薬や β 遮断薬のエビデンスが蓄積されてきたが、実は慢性心不全患者がもっとも多く服用しているのは利尿薬であり、約 70% の患者に投与されている。そのほとんどの症例において短時間作用型が使用されているが、これを長時間作用型へ変更するだけで慢性心不全の入院する率が減少すれば、わずかなコストで多大な医療費削減の効果を得られると考えられる。本研究は今年度で終了であるが、さらに自主研究として全例 2 年間のフォローアップを完遂し、エビデンスの空白分野であった利尿薬の分野において全く新しいエビデンスを創出し日本から海外に向けて発信するべく努力していく所存である。

4. 倫理面への配慮

本試験は、「疫学研究に関する倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」にのっとり行う。本試験への参加前に患者本人に対して説明資料を参考に、以下の内容について十分に説明し、患者本人の自由意思による同意を必ず文書で得ることを徹底して行っている。

- 1) 試験の参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと、
- 2) 試験の参加に同意した場合でも、随時これを撤回できること、
- 3) 試験の目的および方法、
- 4) 予期される効果および副作用、
- 5) 当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容、
- 6) 人権の保護に関し必要な事項。

5. 発表論文集

- (1) J-MELODIC Program Committee. Rationale and design of a randomized trial to assess the effects of diuretics in heart failure: Japanese Multicenter Evaluation of Long- vs Short-Acting Diuretics in Congestive Heart Failure (J-MELODIC). *Circ J.* 71:1137-40, 2007.
- (2) Masuyama T, Tsujino T, Lee K. Values and possible hazards of diuretics in treatment of chronic heart failure. *J Card Fail* 13(6, Suppl 1): S11, 2007.
- (3) 増山 理. 慢性心不全薬物治療の現状と今後の展望 循環器科 62:401-404, 2007.
- (4) 辻野 健、増山 理. 利尿薬—ループ利尿薬は慢性心不全の予後を改善するか?— 循環器科 62:426-432, 2007.
- (5) 松本実佳, 増山 理. 拡張不全. 心不全診療 Skill Up マニュアル (北風政史 編), 羊土社, 229-234, 2008.
- (6) 辻野 健, 増山 理. 心筋症の病態生理を理解する. *医学のあゆみ* 226:28-33, 2008.

(7) 辻野 健, 増山 理. 大規模臨床試験－循環・代謝系を中心に－ 大規模臨床試験
 主要薬剤の大規模臨床試験 利尿薬. 日本臨牀 66 (増刊): 417-422, 2008.

(8) 辻野 健、川端 正明、坂田 泰史、山本 一博、増山 理. 慢性心不全治療にお
 けるループ利尿薬の功罪. 日本心臓病学会誌、2008, vol.2, supplement I, p129.

(9) Masuyama T, Tsujino T. Multiple study for testing long-term outcome of diuretic
 therapy in chronic heart failure: Is long-acting diuretics superior to short-acting
 diuretics? J Card Fail 2008; 14(7, Suppl 1): S134.

6. 研究組織

①研究者名	② 分担する 研究項目	③ 最終卒業校・卒業年 次・学位及び専攻科目	④ 所属研究機関 及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤ 所属研究 機関に おける職名
増山 理	研究の統括・ 計画・立案 研究の遂行・ データの解析	大阪大学医学部・昭和55 年卒・医学博士・循環器内 科	兵庫医科大学医学 部内科学循環器内 科	教授
伊藤 宏		東京医科歯科大学医学部 ・昭和55年卒・医学博士 ・循環器内科	秋田大学医学部内 科学講座、循環器 内科学分野、呼吸 器内科学分野	教授
赤阪隆史	研究の遂行・ データの解析	和歌山県立医科大学医学 部・昭和57年卒・医学博 士・循環器内科	和歌山県立和歌山 医科大学医学部循 環器内科	教授
山本一博	研究の遂行・ データの解析	大阪大学医学部・昭和61 年卒・医学博士・循環器内 科	大阪大学臨床医工 学融合研究教育セ ンター	特任教授 (常勤)
大手信之	研究の遂行・ データの解析	名古屋市立大学医学部・昭 和56年卒・医学博士・循 環器内科	名古屋市立大学大 学院共同教育セン ター	准教授
中谷 敏	研究の遂行・ データの解析	大阪大学医学部・昭和58 年卒・医学博士・循環器内 科	国立循環器病セン ター心臓血管内科	医長
平野 豊	研究の遂行・ データの解析	近畿大学医学部・昭和60 年卒・医学博士・循環器内 科	近畿大学医学部循 環器内科学	准教授
折笠秀樹	研究の遂行・ データの解析	米国ノースカロライナ大 学・昭和63年卒・Ph.D. 生物統計学	富山大学医学部 統計・情報科学	教授
角間辰之	研究の遂行・ データの解析	米国エール大学・平成2年 卒・Ph.D. 生物統計学	久留米大学バイオ 統計センター	教授

研究課題 離島・農村地域における生活習慣病対策の環境整備とその評価に関する研究

課題番号 H18—循環器等(生習)—一般—035

主任研究者 大阪大学大学院医学系研究科 教授

磯 博康

1. 本年度の研究成果

本年は最終年度として、これまでに実施した環境要因・生活要因の調査結果、生活習慣病(高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム、脳血管疾患、虚血性心疾患)の有病・発症・死亡状況、国保医療費との関連の検討、予防対策の経済分析を総括した。また、今年度は学術専門職と保健医療行政専門職との研修・意見交換会を各地で行い、離島・農村における特定健診の進め方や非肥満者の問題、健康教育の方法など循環器疾患予防対策の今後の展開について協議した。

以下に平成20年度の研究成果を以下に示す。

- 1) 生活環境・生活習慣に関する調査：昨年度実施したアンケート調査の集計を行い、各地域の生活環境・生活習慣を比較した。減塩意識、食生活、食行動、社会的サポート等において明らかな地域差が認められた。
- 2) 生活習慣病の有病率の比較：健診データを収集し、高血圧、糖尿病及びメタボリックシンドロームの有病率の解析を行ったところ、東北農村と長崎離島で高血圧、糖尿病の有病率が高く、関東農村でメタボリックシンドロームの有病率が高かった。
- 3) 脳血管疾患、虚血性心疾患の発症率の比較：脳血管疾患及び虚血性心疾患の性別年齢調整発症率を各地域別に比較したところ、長期間強力に対策を継続している地域において男性に脳血管疾患の発症率が低かった。
- 4) 脳血管疾患、虚血性心疾患及び全死亡率の比較：人口動態統計の磁気テープの使用許可を平成20年12月に得て、平成21年1月にデータを入手できる予定である。
- 5) 国保医療費の推移：対象地域における国民健康保険医療費のデータを収集し、集計した。長期的な高血圧予防・管理を実施している協和地域では、2000-2004年の1人あたり国保医療費が周辺市町村に比べて1万3千円低かった。
- 6) 予防対策の経済分析：重点的な予防対策に行っている地域と、一般的な対策を行っている地域のデータを使用し、予防対策開始より現在までの費用と脳卒中発症との分析を行ったところ、40歳以上人口が約10000人規模の地域で、予防対策の開始から15~20年の段階において、住民1人あたり2,800円の保健事業費を追加することにより、脳血管障害の発症が年間2人予防できる可能性が推計された。
- 7) 保健・医療専門職の連携：新上五島町、筑西市、桜川市、宮古島市において研修会を開催し、地域の生活習慣病対策、特に保健医療の物質的・人的資源の活用、保健指導の方法についての意見交換、議論を行った。

2. 前年度までの研究成果

- 1) 生活環境・生活習慣に関する調査：離島・農村地域の生活環境・習慣の特徴を明らかにするために、統一した環境・生活習慣アンケート調査を実施した。

- 2) 生活習慣病有病率の比較：高血圧、糖尿病及びメタボリックシンドロームの有病率の調査を進めた。その際、健診受診状況、未治療有所見率、服薬によるコントロール率をあわせて調査した。
- 3) 脳血管疾患、虚血性心疾患の発症率の比較：脳血管疾患及び虚血性心疾患の性別年齢調整発症率を各地域別に算出し、比較した。
- 4) 脳血管疾患、虚血性心疾患及び全死亡率の比較：人口動態統計の磁気テープの使用を申請した。
- 5) 国保医療費の推移：対象地域における国民健康保険医療費のデータを収集し、集計した。
- 6) 予防対策の経済分析：予防対策開始より現在までの費用の算出のため、基礎データの収集を開始した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究では、社会資本に限りのある離島・農村地域において、効率的な生活習慣病対策を実施するための生活基盤整備の方法を検証し、モデル地域において医療経済的な効果を分析した。離島・農村地域で生活習慣や生活習慣病に地域差が認められ、各地域における生活習慣病対策のターゲットとなる生活習慣や生活習慣病が明らかになった。また、これまで通常の保健指導のみを行っている離島・農村地域では、住民の減塩意識が低く、高塩分、高カロリーの食事摂取、野菜の低摂取など、高血圧や肥満につながりやすい食行動の傾向を認めた一方で、長期に渡って循環器疾患予防事業を展開している東北1農村、関東1農村では、住民の減塩意識や食への関心が高く、野菜・果物、大豆製品、乳製品の摂取などバランスのよい食生活が意識づけられていた。さらにそのうち関東農村では、周辺市町村と比べて、2000-2004年の国保医療費が一人当たり1万3千円、町全体で1億1千万円の節減を達成しており、地域ぐるみの循環器疾患予防対策の有効性が示された。

また、離島・農村と大学等における専門職の連携による予防対策基盤の強化のための交流を通じて、それぞれの地域の対策の問題点・課題が明らかとなった。離島・農村地域の間には生活習慣病や肥満など地域差があることや、メタボリックシンドロームよりも非肥満で血圧高値、血糖高値、脂質異常のリスクファクターを有する者の割合が1.5~2倍大きく（かつ二者の循環器疾患発症への影響に大差がないことから）、循環器疾患の発症数が1.5倍~2倍多いことが明らかにされた。今後の離島・農村地域において効率的な生活習慣病対策を行う上で非肥満者への対策の充実が課題である。

4. 倫理面への配慮

本研究で行う各種調査により得られる個人情報や、人口動態統計の情報の利用に際しては、法令・疫学研究倫理指針に則り適正に取り扱い、個人情報の保護には十分な配慮を行った。生活習慣病の有病・発症・死亡に関するデータについては、それぞれの地域の研究担当者が個人情報を削除し、外部からは特定できないID番号によるデータファイルを作成した。そして解析事務局（主として大阪大学と筑波大学）においては、連結可能匿名化した解析データファイルを用いて集計・解析を行った。国保医療費や予防策の経済効果の分析は公表データを用い、地域単位での集

計を行った。なお、本研究の実施にあたっては、大阪大学医学部附属病院の倫理委員会で承認を得た。

5. 発表論文集 ※発表論文多数のため 2008 年分のみ掲載

- 1) Ohira T, Tanigawa T, Tabata M, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, Sato S, Okamura T, Cui R, Koike KA, Shimamoto T, Iso H. Effects of habitual alcohol intake on ambulatory blood pressure, heart rate, and its variability among Japanese men. *Hypertension*. 2008 (in press)
- 2) Chei CL, Yamagishi K, Tanigawa T, Kitamura A, Imano H, Kiyama M, Sato S, Iso H. Metabolic Syndrome and the Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke among Middle-Aged Japanese. *Hypertens Res*. 2008;31:1887-1894
- 3) Kato Y, Ikehara S, Maruyama K, Inagawa M, Oshima M, Yokota K, Yamazaki T, Kishi M, Murai S, Umesawa M, Ma E, Yamagishi K, Tanigawa T, Kurokawa M, Sato S, Shimamoto T, Iso H. Trends in dietary intakes of vitamins A, C and E among Japanese men and women from 1974 to 2001. *Public Health Nutr*. 2008;14:1-8.
- 4) Maruyama K, Sato S, Ohira T, Maeda K, Noda H, Kubota Y, Nishimura S, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Imano H, Nakamura M, Ishikawa Y, Kurokawa M, Sasaki S, Iso H. The joint impact on being overweight of self reported behaviours of eating quickly and eating until full: cross sectional survey. *BMJ*. 2008 (in press)
- 5) Chei CL, Iso H, Yamagishi K, Tanigawa T, Cui R, Imano H, Kiyama M, Kitamura A, Sato S, Shimamoto T. Body fat distribution and the risk of hypertension and diabetes among Japanese men and women. *Hypertens Res*. 2008;31:851-857.
- 6) Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Imano H, Iso H, Okada T, Ohira T, Tanigawa T, Yamagishi K, Nakamura M, Konishi M, Shimamoto T, Iida M, Komachi Y. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan, 1964 to 2003: the Akita-Osaka study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:71-79.
- 7) Ma E, Iso H, Takahashi H, Yamagishi K, Tanigawa T. Age-Period-Cohort analysis of mortality due to ischemic heart disease in Japan, 1955 to 2000. *Circ J*. 2008;72:966-972.
- 8) Cui R, Tanigawa T, Sakurai S, Yamagishi K, Imano H, Ohira T, Kitamura A, Sato S, Shimamoto T, Iso H. Associations of sleep-disordered breathing with excessive daytime sleepiness and blood pressure in Japanese women. *Hypertens Res*. 2008;31:501-506.
- 9) Ikeda A, Yamagishi K, Tanigawa T, Cui R, Yao M, Noda H, Umesawa M, Chei C, Yokota K, Shiina Y, Harada M, Murata K, Asada T, Shimamoto T, Iso H. Cigarette smoking and risk of disabling dementia in a Japanese rural community: a nested case-control study. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:324-331.
- 10) Muraki I, Yamagishi K, Ito Y, Fujieda T, Ishikawa Y, Miyagawa Y, Okada K, Sato S, Kitamura A, Shimamoto T, Tanigawa T, Iso H. Caregiver burden for impaired elderly Japanese with prevalent stroke and dementia under long-term care insurance system. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:234-240.
- 11) Sairenchi T, Iso H, Irie F, Fukasawa N, Ota H, Muto T. Underweight as a predictor of diabetes in older adults: a large cohort study. *Diabetes Care*. 2008;31:583-584.

6. 研究組織

② _r 研究者名	② 分担する 研究項目	③ 最終卒業学校・卒業年次・ 学位及び専攻科目	④ 所属期間及び現在の 専門（研究実施場所）	⑤ 所属機関 における職 名
磯博康	研究の立案 ・総括	筑波大学大学院 S61・医学博士・地域医療学	大阪大学大学院 公衆衛生学・疫学	教授
北村明彦	秋田県農村 での対策の 実施と評価	筑波大学大学院 H1・医学博士・地域医療学	大阪府立健康科学セン ター 公衆衛生学	部長
緒方 剛	茨城県農村 での対策の 実施	東京大学医学部医学科 S56・医学士・公衆衛生学	茨城県筑西保健所 公衆衛生学	所長
谷川 武	茨城県農村 での対策の 評価	東京大学大学院 H2・博士（医学）・社会健康 医学	愛媛大学大学院 公衆衛生・健康医学	教授
小林美智子	長崎県離島 での対策の 実施と評価	信州大学医学部 S40・医学士・公衆衛生学	長崎県立大学シーボル ト校 公衆衛生学	教授
上原真理子	沖縄県離島 での対策の 実施	熊本大学医学部 S53・医学士・公衆衛生学	沖縄県宮古保健所 公衆衛生学	所長
岡田克俊	沖縄県離島 での対策の 評価	愛媛大学大学院 H11・博士（医学）・公衆衛生 学	愛媛大学 総合健康センター	准教授

研究課題 ヒスタミンと心不全の関連についての検討—H₂レセプターブロッカーは心不全を改善するか

課題番号 H19—循環器等(生習) —一般—012

主任研究者 国立循環器病センター 臨床研究開発部 部長
北風 政史

1. 本年度の研究成果

本研究では「ヒスタミン H₂ レセプター遮断薬」の心不全症例に対する作用機序と実効性を 4 つの段階(マウス心不全モデル、成犬ペーシング心不全モデル、糖尿病マウスモデル、多施設共同臨床試験)に分けて検討する。

本年度は、「マウス心不全モデルにおけるヒスタミン H₂ レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討」において、かかるモデルの心不全がヒスタミン H₂ レセプターブロッカーの投与により軽減することを確認すると同時に、ヒスタミン H₂ レセプターノックアウトマウスにおいて心不全が軽減されることを明らかとした。かかる効果発現のメカニズムとしてヒスタミン H₂ レセプターが重要であることが確認された。

また、「多施設共同臨床試験による H₂ ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討」においては、心不全症例において H₂ レセプターブロッカーが、再入院の回数を減少させる可能性が示唆されているが、さらなる症例の集積を行った。

2. 前年度までの研究成果

H19 年度は、「成犬ペーシング不全モデルにおけるヒスタミン H₂ レセプターブロッカーの心不全予防効果の検討」において、かかるモデルの心不全がヒスタミン H₂ レセプターブロッカーの投与により軽減することを確認すると同時に、かかる効果発現のメカニズムとして想定されていた心筋細胞内の cAMP がヒスタミン H₂ レセプターブロッカーの投与により実際に減少することが確認された。

また、「多施設共同臨床試験による H₂ ブロッカーの心不全に対する効果およびそのメカニズムの検討」においては、プロペンシティー解析を用いた検討を多施設共同で行うプロトコルを作成し、参加各施設の倫理委員会にて審議を行い、症例登録を開始した。集積された症例をデータマイニング法を用いて解析したところ、心不全症例においてかかる薬剤が、再入院の回数を減少させる可能性が示唆された。

3. 研究成果の意義及び今後の展開

本研究では研究成果かになったヒスタミン刺激と心筋代謝・心不全とのかかわりを明確にし、さらにそのメカニズムの分子生物学的解析および多施設によるかかる薬剤の効果確認試験をおこなうことにより心不全の病態を新しい側面から明らかとすることを目的とする。本研究は、心不全の本態である心筋機能不全に関して新しい側面から検討するものであり、従来の研究による分子生物学的メカニズムからみた心不全の理解を深めることを可能とする。かかる意味において本研究は独創的であり、大きな成果を得られるものと考えられる。

4. 倫理面への配慮

動物実験は施設の倫理規定に基づき審査に通過した実験のみを行い、マウス等動物の生命を最大限尊重し、効率的に実験を進める。臨床研究に関する倫理指針を遵守の上個人情報の特段の必要がない限り、匿名化を行い取り扱う。遵守すべき研究に関する指針として「疫学研究に関する倫理指針」「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」が挙げられる。

5. 発表論文集（発表論文多数のため2008年分のみ掲載）

Ishikura F, Miki A, Iwata A, Toshida T, Shakudo M, Asanuma T, Kitakaze M, Shinozaki Y, Mori H, Beppu S.

Effect of systemic blood pressure on microcollateral circulation evaluated by real-time contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008 Jun;21(6):765-9. Epub 2008 Jan 9.

Kato TS, Izawa H, Komamura K, Noda A, Asano H, Nagata K, Hashimoto S, Oda N, Kamiya C, Kanzaki H, Hashimura K, Ueda HI, Murohara T, Kitakaze M, Yokota M.

Heterogeneity of regional systolic function detected by tissue Doppler imaging is linked to impaired global left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2008 Oct;94(10):1302-6. Epub 2008 Jan 15.

Liao Y, Zhao H, Ogai A, Kato H, Asakura M, Kim J, Asanuma H, Minamino T, Takashima S, Kitakaze M.

Atorvastatin slows the progression of cardiac remodeling in mice with pressure overload and inhibits epidermal growth factor receptor activation. *Hypertens Res.* 2008 Feb;31(2):335-44.

Fu HY, Minamino T, Tsukamoto O, Sawada T, Asai M, Kato H, Asano Y, Fujita M, Takashima S, Hori M, Kitakaze M.

Overexpression of endoplasmic reticulum-resident chaperone attenuates cardiomyocyte death induced by proteasome inhibition. *Cardiovasc Res.* 2008 Sep 1;79(4):600-10. Epub 2008 May 28.

Ohara T, Kim J, Asakura M, Asanuma H, Nakatani S, Hashimura K, Kanzaki H, Funahashi T, Tomoike H, Kitakaze M.

Plasma adiponectin is associated with plasma brain natriuretic peptide and cardiac function in healthy subjects. *Hypertens Res.* 2008 May;31(5):825-31.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
北風 政史	研究の企画及び成績の検討など	大阪大学大学院医学系研究科 昭和60年卒 医学博士 循環器内科学	国立循環器病センター 臨床研究開発部 循環器内科	部長
筒井 裕之	研究の遂行	九州大学医学部 昭和57年卒 医学博士 循環器内科学	北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学	教授
和泉 徹	研究の遂行	新潟大学医学部 昭和46年卒 医学博士 循環器内科学	北里大学医学部 内科学Ⅱ	教授
安村 良男	研究の遂行	大阪大学医学部 昭和57年卒 医学博士 循環器内科学	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 循環器内科	科長
佐々木達哉	研究の遂行	大阪大学大学院医学系研究科 平成4年卒 医学博士 循環器内科学	独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター 循環器内科	部長

松原 広己	研究の遂行	岡山大学医学部 昭和63年卒 医学博士 循環器内科学	独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 循環器内科	医長
白木 照夫	研究の遂行	鳥取大学医学部 昭和58年卒 医学博士 循環器内科学	独立行政法人国立病院機構岩国医療センター 生活習慣病診療部 循環器内科	部長
海北 幸一	研究の遂行	熊本大学医学部 平成4年卒 医学博士 循環器病態学	熊本大学医学部 附属病院 循環器内科	講師
宮尾 雄治	研究の遂行	熊本大学医学部 昭和63年卒 医学博士 循環器内科	独立行政法人国立病院機構熊本医療センター 循環器内科学	医長

平成21年2月10日(火)

(12:50~13:42)

第二日目

座長
山田 明 / 杏林大学医学部 教授

研究課題 幼児期・思春期における生活習慣病の概念、自然史、診断基準の確立及び効果的介入方法に関するコホート研究

課題番号 H18-循環器等(生習)-一般-049

研究代表者 国立病院機構鹿児島医療センター・小児科部長 吉永 正夫

1. 本年度の研究成果

(1) 思春期の生活習慣病に関する研究

1) 高校生ボランティアからのデータ収集

平成 20 年度に新しく 569 名の高校生ボランティアが参加した。3 年間に計 1,356 名（男子 586 名、女子 771 名）参加した。検診の内容は a) 体格値、腹囲、血圧測定、b) 血清生化学、アディポカイン値測定、c) 縦断的体格値の収集、d) 本人の食習慣、本人・保護者の生活習慣アンケート、e) 頸動脈血管硬化度（鹿児島）、腹部内臓脂肪量（千葉）測定とした。

本年度内にさらに運動介入効果検証のための検診を 1 高校（150 名程度）で行う。

2) 思春期の生活習慣病の基準値作成に関する研究

基準値には 90 パーセンタイル値を用いた。男子参加者の肥満頻度は日本の高校生母集団と同様であり、本検診のデータをそのまま用いた。女子参加者は母集団より肥満者の頻度が少なかったため肥満頻度を調整した後作成した。現時点での基準値は、腹囲；男女とも 80 cm 以上、収縮期/拡張期血圧；男子 130/75 mmHg、女子 119/73 mmHg 以上、中性脂肪 (TG)；男子 107 mg/dl、女子 93 mg/dl 以上、HDL-コレステロール (HDL-C)；男女とも 45 mg/dl 未満、空腹時血糖 男子 96 mg/dl、女子 93 mg/dl 以上である。最終案は全検診終了後に、統計学的に妥当で、利用しやすい値に決定する。

3) 思春期の生活習慣病の病態・概念に関する研究

a. 心血管危険因子合併数と個々の危険因子値、アディポカイン値との関係

危険因子を内臓肥満、高血圧、TG 高値、HDL-C 低値、高血糖の 5 項目とし、全データを得た男子 549 名、女子 708 名の危険因子合併数を算出した。危険因子を 0 個、1 個、2 個、3 個以上、持つ者は男子がそれぞれ 57%、30%、9%、4%であった。女子ではそれぞれ 63%、30%、6%、2%であった。男女ともに 4 割が 1 個の、1 割は 2 個以上の危険因子を持つことがわかった。

危険因子合併数 0 個と 1 個合併群の間で全ての危険因子値が著明に ($p < 0.0001$) 悪化しており、一次予防が特に重要であると考えられた。また、男子では TG、アディポカイン、女子では HDL-C、レプチンは合併数が 1 個から 2 個に増加する時に最も強い有意差があり、思春期では 2 個の危険因子合併から積極的支援（治療等）の対象にすべきか検討が必要と考えられる。

b. 頸動脈超音波法による血管硬化度との関係

男子 113 名、女子 180 名を対象に、拡張能指標の Distensibility Coefficient (DC)、血管硬化度指標の Young's Elastic Modulus (YEM)を算出した。DC、YEM を従属因子、肥満指標、血圧、生化学的検査値を独立因子とした重回帰分析の結果、男子では収縮期血圧 (SBP) は DC の独立した予測因子、SBP、ALT 値は YEM の独立した予測因子であり、女子では SBP と Body Mass Index が DC、YEM の独立した予測因子であった。男子では非アルコール性脂肪肝の関与が考えられた。

c. 腹部超音波検査による腹部内臓肥満との関係

男子 71 名、女子 115 名を対象に、内臓肥満指標の腹膜前脂肪厚と脂肪肝の有無を検討した。脂肪肝の有無は肝腎及び肝脾コントラストの有無で診断した。腹膜前脂肪厚、脂肪肝を従属因子、

腹囲、血圧、生化学検査値を独立因子として重回帰分析を行うと、男女とも、腹囲のみが腹膜前脂肪厚の有意な予測因子であった。男子では、腹囲増大のみが脂肪肝の有意な予測因子であった。思春期においても腹囲は内臓肥満、脂肪肝の適切な指標と考えられた。

4) 思春期の生活習慣病の自然史に関する研究

現在の肥満がどの時期(期間)の肥満と関係しているか、縦断的データが得られた男子406名、女子528名で検討した。期間は0-1.5歳間、1.5-3歳間、3-6歳間、6-9歳間、9-12歳間、12歳-現在とし、これらの期間の肥満度増加と現在の肥満度との関係を単回帰分析した。

男女とも12歳-現在間の肥満度増加と最も強い有意差を認めたが、次に強い有意差は男子では6-9歳間、女子では3-6歳間の肥満度増加で認めた。男子では小学校入学後の低学年の肥満度増加が、女子では幼児期のadiposity reboundが強い影響を持っていることがわかった。

5) 思春期の生活習慣病予防の効果的介入に関する研究

a. 高校生の生活習慣病と生活習慣、食習慣との関係

アンケート項目に全て回答した男子337名、女子442名について、心血管危険因子と生活習慣、食習慣との関係を単回帰分析で検討した。男女とも、運動系部活動への参加、長い運動時間は、インスリン抵抗性指標(HOMA-IR; Homeostasis assessment of insulin resistance)、HDL-C、TGの改善と極めて強い関係を認めた。男女とも、短いテレビ視聴時間は収縮期血圧、HDL-C、TGの改善と有意な関係を認めた。運動時間、TV視聴時間とも休日の値との関係が強かった。食習慣においては、男子では毎日の朝食摂取が腹囲の改善と、女子では繊維摂取量の多さがインスリン抵抗性、HDL-Cの改善と極めて強い関係を認めた。

b. 効果的介入のためのガイドラインの概要

思春期生活習慣病予防のガイドラインに必要な値(必要な運動時間、テレビ視聴時間上限値)を検討した。男女別に、HOMA-IR、HDL-C、TGの値の良好な上位1/4のグループの運動時間の95%信頼限界を検討すると、全ての項目で男子では1日60分程度、女子では1日30分程度の運動が下限値であった。休日の方がやや少ない傾向があった。テレビ視聴時間は男女とも、平日50分、休日100分が95%信頼限界の上限であった。女子での繊維摂取量の95%信頼限界(8.6-9.9g/日)は厚生労働省の目標値(17g)より少なく、目標量で設定することが必要と考えられた。

以上より、男女とも運動系部活参加または運動時間の確保、テレビ視聴時間上限の遵守、他に男子は毎日の朝食摂取、女子は食物繊維の目標量摂取、で介入してよいと考えられた

(2) 幼児期の生活習慣病に関する研究

1) 幼児期の生活習慣病の基準値作成に関する研究

173名の幼児、100名の母親、23名の父親が参加した。検診内容は本報告書1.1)(1)の高校生と同じa)~d)及び血液凝固線溶系検査とした。99家族では母・子のペア、23家族では父・子のペア、17家族では父・母・子のデータを得た。幼児期の基準値も90パーセンタイル値を用いた。例数及び性差が少ないことから、全データの揃った164名の男女児から得た。現時点での基準値は、腹囲56cm以上、収縮期/拡張期血圧107/69mmHg以上、中性脂肪72mg/dl以上、HDL-C46mg/dl未満、空腹時血糖96mg/dl以上である。

2) 幼児期の生活習慣病の病態・概念に関する研究

危険因子を0個、1個、2個、3個以上、持つ者はそれぞれ96名(59%)、49名(30%)、14名(9%)、

5名(3%)であった。頻度は思春期と同様であり、幼児期でも危険因子合併群は重症化していることがわかった。一次予防が特に重要であること、2個の危険因子合併から積極的支援(治療)の対象にすべきか検討が必要であることは思春期と同様であった。参加者数の増加が必要である。

3) 幼児期の生活習慣病予防の効果的介入に関する研究

アンケート項目に全て回答した男女児138名について高校生と同様に単回帰分析で検討した。短いTV視聴時間は、収縮期血圧、TG、HOMA-IRの改善と極めて強い関係を認めた。幼児においては、午睡の習慣があること、夜間睡眠時間の確保はHOMA-IRの改善と強い関係を認めた。保護者の影響も大きく、父・母の肥満は幼児の腹囲増大、HOMA-IR悪化と強い関係を、父・母の短いTV視聴時間、長い運動時間は幼児の血圧、TG、HOMA-IRの改善と強い関係を認めた。

母児間の結果を単回帰分析で検討すると、HDL-C、HOMA-IR、Protein Cは女児で、TGは男児で母との関係が著明であった。幼児期への介入のために、解明すべき問題の一つと考えられる。

提言すべき効果的介入のためのガイドラインには、幼児だけでなく、保護者への提言も必要であり、最終的なガイドライン作成には参加者の増加が必要である。

2. 前年度までの研究成果

- 1) 787名の高校生、120名の幼児で生活習慣病検診を行った。成果は本年度报告分に含まれている。
- 2) 幼児期の生活習慣、生活リズムのアンケートを全国で計23,953名から収集した。膨大なデータであり現在も解析を続けている。

3. 研究成果の意義および今後の発展

思春期に関しては、診断基準・ガイドラインの作成という世界で初めての成果があげられた。最終検診が終了し次第、最終的な診断基準、医療関係者用・一般用のガイドラインを作成し、関係する学会、教育機関、一般(報道機関)に周知する。本ガイドラインの内容により高校生に具体的介入を行い、思春期における生活習慣病予防ができることを証明する必要がある。証明できれば成人期の生活習慣病予防に繋がり、国民の健康、厚生労働省行政に大きく貢献できる。

幼児についても、全国で生活習慣病検診の必要性が認識されつつあり、参加者を増やし家庭でできる生活習慣病予防のガイドラインを作成したい。

4. 倫理面への配慮

本研究で行われる個々の研究は、全て書面をもって説明を行い、同意を得た場合のみ行われている。また、各研究施設の倫理委員会で許可を得た場合のみ行っている。

5. 発表論文集; 主要英文論文のみ

1. [Yoshinaga M, Sameshima K, Tanaka Y, et al.](#) Adipokines predictive of accumulation of cardiovascular risk factors or the presence of metabolic syndrome in elementary school children. *Circ J*, 2008;72(11):1874-1878.
2. [Yoshinaga M, Sameshima K, Tanaka Y, et al.](#) Association between the number of cardiovascular risk factors and each risk factor level in elementary school children. *Circ J*, 2008; 72(10):1594-1597.
3. [Sai S, Esteves CL, \(他5人\), Ohzeki T, Seckl JR, Chapman KE.](#) Glucocorticoid regulation of the promoter of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is indirect and requires CCAAT/enhancer-binding protein-beta. *Mol Endocrinol*, 2008;22: 2049-2060.

4. Li RS, Nakagawa Y, (他6人), Ohzeki T. Growth hormone inhibits the 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene promoter activity via insulin-like growth factor I in HepG2 cells. *Horm Metab Res*, 2008;40: 286-288.
5. Fujita H, Okada T, Inami I, et al. Heterogeneity of high-density lipoprotein in cord blood and its postnatal change. *Clin Chim Acta*, 2008;389:93-97.
6. Yang F, Hanaki K, Kinoshita T et al. Late-onset adrenal hypoplasia congenita caused by a novel mutation of the DAX-1 gene. *Eur J Pediatr*. 2008 Jul 8. [Epub ahead of print].

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
吉永 正夫	研究の統括、診断基準、ガイドラインの作成	鹿児島大学医学部・昭和49年・医学博士小児科学	国立病院機構鹿児島医療センター 小児科	小児科部長
伊藤 善也	アンケート実施・解析	旭川医科大学大学院平成1年・医学博士・小児科学	日本赤十字北海道看護大学基礎科学講座・小児科学	教授
馬場 礼三	高校生の生活習慣病の病態解明	名古屋大学医学部・昭和57年・医学博士・小児科学	愛知医科大学 小児科学	准教授
大関 武彦	インスリン抵抗性解明、他基準との整合性検討	東京大学医学部・昭和46年・医学博士・小児科学	浜松医科大学・小児科学	教授
岡田 知雄	脂質代謝異常の解明 健康食品選択指標開発	日本大学医学部・昭和51年・医学博士・小児科学	日本大学医学部・小児科	准教授
内山 聖	幼児期・高校生の血圧基準値の設定	新潟大学医学部・昭和47年・医学博士・小児科	新潟大学大学院医歯学総合研究科・小児科学分野	教授
篠宮 正樹	高校生の生活習慣病の病態解明	千葉大学医学部・昭和50年・医学博士・糖尿病学	船橋市医師会	理事
徳田 正邦	サイトカイン等の測定・解析	大阪医科大学大学院昭和63年医学博士・小児科学	尼崎市医師会	理事
花木 啓一	遺伝学的背景の解明、アンケート実施・解析	鳥取大学大学院・平成1年・医学博士・小児科学	鳥取大学医学部保健学科	教授
堀米 仁志	血管内皮機能、血液凝固線溶系の解析	筑波大学医学部・昭和57年・医学博士・小児科学	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系小児科	准教授
原 光彦	内臓脂肪、血管硬化度に関する研究	日本大学大学院・平成2年・医学博士・小児科学	東京都立広尾病院小児科	専門参事(部長)
城ヶ崎 倫久	本研究における疫学・統計学的指導	熊本大学大学院・平成2年・医学博士・疫学	国立病院機構鹿児島医療センター	臨床研究部長
宮崎 あゆみ	高校生の生活習慣病の病態解明	金沢大学医学部・昭和58年・医学博士・小児科学	社会保険高岡病院小児科	小児科部長
高橋 秀人	疫学・統計学的指導	筑波大学大学院・平成3年・博士(学術)・数理統計学	筑波大学大学院人間総合科学研究科・疫学・医学統計学	准教授

研究課題 内臓肥満の要因と動脈硬化促進に関する総合的研究

課題番号 H18-循環器等(生習)一般-045

主任研究者 国立長寿医療センター研究所疫学研究部・部長

下方 浩史

1. 本年度の研究成果

1) 臨床疫学研究

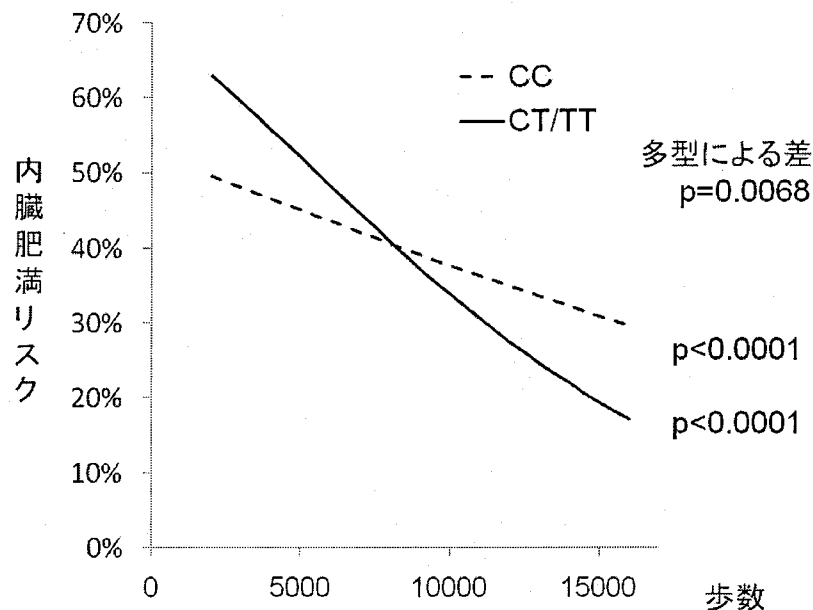
2年ごとに実施されている「国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」の第2次調査から第5次調査までに参加した40-82歳の無作為抽出された中高年地域住民男性1,622名、女性1,631名(延べ測定回数9,398回)を対象とした。

①一般住民における内臓肥満に関わる要因の縦断的抽出

臥位臍レベル腹部CTによる腹腔内脂肪面積(内臓脂肪面積)を求め、内臓脂肪面積が100cm²以上を内臓肥満とした。内臓脂肪面積および内臓肥満との関連因子を混合効果モデル(Mixed Effect Model)及び一般化推定方程式(Generalized estimation equation, GEE)により年齢を調整し縦断的検討を行った。食事、栄養、飲酒、喫煙、運動などの生活習慣と内臓肥満とのスクリーニング解析で有意な関連が得られた要因を投入した多変量モデルで、内臓肥満の発症には男女ともに加齢、身体活動量の低下のみが関連しており、内臓肥満の予防のためには一日一万歩以上歩くことが最も有用であることが分かった。遺伝子多型の解析ではGlutathione peroxidase 1 (GPX1) 遺伝子多型で変異を持つ者では内臓肥満予防への歩行の効果が大きかった(図)。

図. GPX1 遺伝子多型による内臓肥満と一日歩数との関連の比較.

6年間の追跡による歩数と内臓肥満のリスク(60歳男性での推定値) ※特許と今後関連する可能性があるため変異部位は明示していない。



②一般住民における内臓肥満と動脈硬化促進に関する研究

動脈硬化の指標として、総頸動脈内膜中膜厚(IMT)から求めた総頸動脈プラーク、頸動脈分岐部プラークの有無、眼底動脈硬化所見、頭部 MRI で判定した脳梗塞の有無とラクーナ病変の有無、心電図における虚血性変化の有無を用いた。総頸動脈プラークの有無に関しては男女とも有意な結果が得られ、男性では内臓肥満による総頸動脈プラークのリスクの Odds 比は 1.288 (95%信頼区間 1.099-1.510, $p=0.0018$)、女性では 1.422 (1.149-1.759, $p=0.0012$)であった。男性では総頸動脈プラークの有病率が 50%となるのは、内臓肥満(-)群では 78 歳であるのに対して、内臓肥満(+)群では 74 歳で 4 歳の差が認められた。同様に女性で総頸動脈プラーク有病率が 10%となるのは、内臓肥満(-)群では 65 歳、内臓肥満(+)群では 60 歳と 5 歳の差が認められた。眼底動脈硬化所見は女性で有意な結果が得られ、内臓肥満群では動脈硬化所見を示すリスクが高かった(Odds 比 1.455, 1.170-1.811, $p=0.0008$)。脳梗塞全体では内臓肥満の関連は有意ではなかったが、動脈硬化との関連がより強いラクーナでは、男性において有意な結果が得られ、内臓肥満群ではラクーナを示すリスクが高かった (Odds 比 1.213, 1.004-1.466, $p=0.0455$)。心電図虚血性変化は女性で有意な結果が得られ、虚血性変化が認められる Odds 比は内臓肥満があると 1.251(1.015-1.542, $p=0.0358$)であった。

2) 基礎研究

①アデノウイルスベクターを用いてヒト脂肪酸結合蛋白質 3 (FABP3) 遺伝子を C2C12 骨格筋細胞に導入し、インスリンシグナル経路に対する影響を検討した。その結果、FABP3 非発現細胞ではパルミチン酸存在下においてインスリン応答性の Akt 活性化が大きく減弱するのに対して、FABP3 発現細胞では Akt 活性化の低下が抑えられインスリンに対する応答性が維持されていることが明らかとなった。

②動脈硬化を発症する ApoE-KO マウスと内臓肥満モデルの UCP1-KO マウスとの繁殖によりダブルノックアウト (ApoE/UCP1-DKO) マウスを作成した。この DKO マウスは内臓肥満と動脈硬化発症のモデルとなると期待された。実際、高脂肪食で DKO マウスは有意に高い体重増加が観察された。しかし、この体重増加は主に褐色脂肪を含む皮下脂肪量の増加に起因し、内臓脂肪量は DKO マウスでは減少する傾向であった。加えて、驚くべきことに ApoE-KO マウスで上昇した血中脂質量については、DKO マウスでは中性脂肪と遊離脂肪酸レベルは野生型マウスのレベルに改善され、総コレステロールの上昇も強く抑制されていた。また大動脈の病理解析から DKO マウスでは動脈硬化巣がほとんど認められず、血中脂質パラメータの改善を裏付けるものと思われた。これらの結果から、DKO マウスでは摂取した脂質を皮下脂肪や骨格筋などに取込み利用する未知のメカニズムが強く誘導されて動脈硬化の進展を抑制したものと予想された。

2. 前年度までの研究成果

NILS・LSA に参加者した 40-82 歳の地域住民 2,259 名を対象に内臓肥満の実態、要因の

横断的検討を行った。腹部 CT での内臓脂肪面積が 100cm² 以上の内臓肥満は男性の 36.1%、女性の 16.0% にあり年齢によって有意に増えていた ($p < 0.0001$)。男女とも食品摂取や栄養との関連はほとんど認められなかったが、歩数や余暇活動量などの身体活動は内臓脂肪面積と逆相関していた。第 2 次調査から第 4 次調査までのデータ解析により縦断的解析を行い、横断的解析と同様の結果が得られた。素因としての遺伝子多型と腹囲、腹部 CT による内臓脂肪面積を指標とした内臓肥満との関連の横断的検討では 24 種の遺伝子多型が内臓肥満指標と有意な関係を示した。有意だった遺伝子多型および年齢を多重ロジスティック回帰のモデルに入れ、さらに解析を加えた。この結果、8 種の遺伝子多型が年齢を調整した多重ロジスティック回帰分析で内臓肥満と有意に関連した。

基礎研究では、ヒト内臓肥満のモデルマウス (UCP1-KO マウス) や遺伝性肥満 ob/ob マウスと糖尿病 db/db マウスを用いた検討において、細胞内における脂肪酸輸送に働く FABP3 の遺伝子発現が各肥満マウスの骨格筋において大きく上昇していることを見出した。また、ob/ob マウスや db/db マウスにおける血清 FABP3 レベルの著しい上昇を認めたことから、FABP3 が内臓肥満から動脈硬化へ移行するリスクをより早期に評価するバイオマーカーとなり得ることが示唆された。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

患者やボランティア集団ではなく一般住民から内臓肥満に関する実態に関する基礎的データを網羅的に得られた。さらに内臓肥満予防のためには歩行が最も有用であり、特定の遺伝子多型を持つ者での歩行の有用性も示された。また内臓肥満は膜性動脈の動脈硬化、小動脈や最小動脈の動脈硬化と有意に関連していた。しかし、Odds 比はいずれも 1.5 未満であり、また動脈硬化の促進度も年齢差として 2~6 歳程度であった。メタボリックシンドロームでは、内臓肥満に血圧、脂質、糖代謝のいずれか 2 つが基準値以上であることを求めている。すなわち内臓肥満だけでなく、その他のリスクが重積することが動脈硬化疾患のリスクとなることを示唆しており、内臓肥満だけでは動脈硬化疾患のリスク予知因子としての感度は不十分であると考えられた。今後、重責するリスクファクターの質と量 (カットポイント) についてさらに検証する必要がある。

基礎的研究では、内臓肥満や糖尿病など動脈硬化を促進する病態進展に対応して、骨格筋における FABP3 の発現量が有意に上昇し、その一部は血中に逸脱してくることが強く示唆された。培養細胞を用いた実験から、骨格筋における FABP3 発現量の上昇は、血中脂質の上昇による脂肪毒性とそれに伴うインスリン抵抗性の上昇を抑制する細胞応答の一つと捉えることができる。FABP3 発現の個体レベルでの制御が動脈硬化の進展を抑制するかどうかについての検討が今後必要である。また ApoE/UCP1-DKO マウスは内臓肥満と動脈硬化を発症するモデルマウスになることを期待して作製された。しかし予想に反して DKO マウスは動脈硬化に対して耐性を示すことが明らかとなった。UCP1-KO マウスで誘導される UCP1 非依存性の未知のエネルギー代謝機構が ApoE 欠損下ではさらに強化さ

れて脂質の代謝回転が亢進した結果、通常の ApoE-KO マウスでみられる動脈硬化の進展を阻害した可能性が考えられる。いずれにしろ、動脈硬化に耐性を示す動物モデルは少なく、そのメカニズムの解明は動脈硬化の新しい予防法につながることを期待される。

4. 倫理面での配慮

本研究は、「疫学研究における倫理指針」ならびに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、国立長寿医療センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し、対象者全員からインフォームドコンセントを得ている。動物実験に関しては、中部大学実験動物教育研究センターに設置される実験動物委員会の承認を得、動物使用の倫理規定に従って実験を行った。

5. 発表論文集（発表論文多数のため 2008 年度分の一部のみ掲載）

- 1) Wang, T., Wang, Y., Kontani, Y., Kobayashi, Y., Sato, Y., Mori, N., and Yamashita, H. Evodiamine improves diet-induced obesity in a UCP1-independent manner: Involvement of anti-adipogenic mechanism and ERK/MAPK signaling. *Endocrinol.* 149: 358-366, 2008.
- 2) Yamashita, H., Wang, Z., Wang, Y., Furuyama, T., Kontani, Y., Sato, Y., and Mori, N. Impaired basal thermal homeostasis in rats lacking capsaicin-sensitive peripheral small sensory neurons. *J. Biochem.* 143: 385-393, 2008.
- 3) Yamashita, H., Wang, Z., Wang, Y., Segawa, M., Kusudo, T., and Yasuhide Kontani. Induction of fatty acid-binding protein 3 in brown adipose tissue correlates with increased demand for adaptive thermogenesis in rodents. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 377: 632-635, 2008.
- 6) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of genetic variants of APOA5 and PRKCH with hypertension in community-dwelling Japanese individuals. *Mol Med Rep* 1; 407-414, 2008.
- 7) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Glutathione peroxidase 1 Pro198Leu variant contributes to metabolic syndrome in men in a large Japanese cohort *Am J Clin Nutr* 87(6); 1939-1944, 2008.
- 8) Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Matsumoto H, Ando F, Shimokata H, Yano M: Associations of serum carotenoid concentrations with metabolic syndrome: Interaction with smoking. *Br J Clin Nutr* (in press).

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
下方浩史	内臓肥満発症の要因に関する研究	名古屋大学大学院医学研究科・昭和 57 年卒・医学博士・内科学	国立長寿医療センター一研究所・疫学	疫学研究部長
山下 均	新しい動物モデルを用いたの内臓肥満および動脈硬化発症メカニズムの解明	名古屋大学農学部・昭和55年卒・医学博士・医科学	中部大学 生命健康科学部・生命医科学	教授
安藤富士子	一般住民における内臓肥満と動脈硬化促進に関する研究	名古屋大学大学院医学研究科・平成元年卒・医学博士・内科学	愛知淑徳大学医療福祉学部・疫学(愛知淑徳大学医療福祉学部)	教授

研究課題 慢性心不全におけるメタボリック症候群の意義に関する研究

課題番号 H18-循環器等(生習)―一般-047

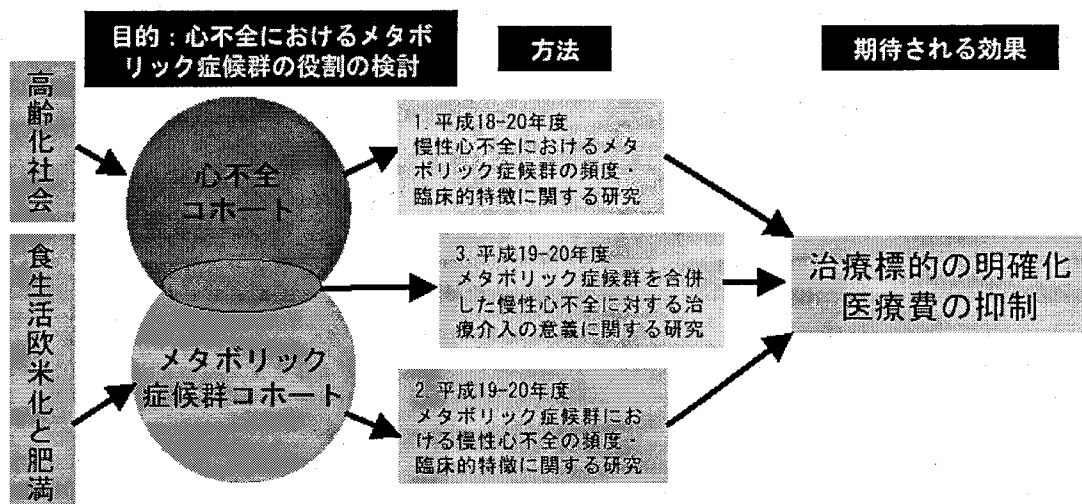
主任研究者 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学・教授

下川宏明

1. 本年度の研究成果

メタボリック症候群は、内蔵肥満を基盤とし、軽度の高血圧・高脂血症・糖尿病を合併する病態として心血管病の成因に深く関係した病態である。本研究では、慢性心不全におけるメタボリック症候群の意義を明らかにし、メタボリック症候群の治療が慢性心不全の発症予防や治療標的として有用か否かを全国規模の調査研究を通じて明確にし、日本人の特性に留意した真にエビデンスに基づく予防・治療体系の確立を目指す。

本研究計画は下記のごとく、3研究から成る。



研究1. 慢性心不全におけるメタボリック症候群の頻度・臨床的特徴に関する研究

(平成18～20年度)

20歳以上の慢性心不全患者を対象とし、メタボリック症候群の合併の有無と、基礎心疾患・症状の重症度・心機能・身体活動能力・心血管イベント・予後などとの相関を比較検討する。本研究用に既に多額の費用をかけて全国共同研究のためのweb-siteを立ち上げ登録を開始し、現在の登録数は3,300例を越えている。

研究2. メタボリック症候群患者における慢性心不全の発症に関する研究

(平成19～20年度)

20歳以上のメタボリック症候群患者を対象とし、心不全発症の有無と、心機能・身体活動能力・心血管イベント・予後などとの相関を検討する。研究1と同様に、本研究用に既に多額の費用をかけて全国共同研究のためのweb-siteを立ち上げ、登録を

開始し、現在の登録数は4,600例を越えている。

研究3. メタボリック症候群を合併した慢性心不全に対する治療介入の意義に関する

研究(平成19～20年度)

メタボリック症候群を合併した慢性心不全患者を2群に分け、1群には積極的な食事療法、運動療法を行い、肥満・高血圧・高脂血症・糖尿病の改善を図る。もう1群には通常の栄養指導および運動療法を行う。その2群間において、症状の重症度・心機能・身体活動能力・心血管イベント・予後などの相関を比較検討する。研究3に用いる全国共同研究のためのweb-siteを平成19年2月に立ち上げ、現在の登録数は90名を越えた段階である。また本介入試験を行うため、独自の「メタボリックシンドロームコントロール手帳」を作成し、また万歩計と腹囲測定用のメジャーを患者に配布し、治療介入に活用している。

2. 前年度までの研究成果

前年度(平成19年度)までの研究成果として、まず平成18年5月26日に全国6施設の全国研究班を組織してkick-off meetingを東京で開催し、研究の立ち上げを行った。その後、多額の費用をかけ、全国共同研究のためのweb-siteを立ち上げ、東北大学で最初に研究1-2の登録を開始した。他施設でも東北大学に続き登録を開始し、順調に登録数を増やした。平成18年度には5月と2月の計2回、平成19年度は6月、9月、12月、3月の計4回、平成20年度は6月、9月、12月の計3回の班会議を開催して、研究遂行における問題点などを議論した。

上記研究1の成果として、慢性心不全患者においてメタボリック症候群を有するのは33%であり、その内訳は男性84%、女性16%と圧倒的に男性が占める割合が多かった。一方、慢性心不全患者でメタボリック症候群を有さない67%の内、男性は60%、女性は40%であるため、慢性心不全におけるメタボリック症候群の役割は男性において顕著であった。

さらに慢性心不全患者の男性患者の内、メタボリック症候群を有する割合は40%、女性患者では16%と、これまで一般住民で報告されてきたメタボリック症候群の罹患率と比べ、約2倍の合併頻度であった。

また慢性心不全患者に合併するメタボリック症候群の特徴として、高血圧症の合併が82%、高脂血症の合併が87%、糖尿病の合併が39%であった。日本における高血圧症の人口が約3,500万人、高脂血症の人口が約2,000万人、糖尿病およびその予備軍の人口が約1,620万人であることから、日本全体では高血圧症、高脂血症、糖尿病の順に合併頻度が多いことを考慮すると、慢性心不全におけるメタボリック症候群には高脂血症の関与がやや大きいことが明らかとなった。

研究2のメタボリック症候群を有する患者が将来慢性心不全を発症する頻度・特徴を検討する観察研究、および研究3のメタボリック症候群を有する慢性心不全患者における積極的食事療法・運動療法の介入研究に関しては、今後5年間経過を追い、結果が得られる予定である。

3. 研究成果の意義および今後の発展

我が国では、慢性心不全の増悪や難治化などの実態調査が最近始まったばかりであり、メタボリック症候群の意義に関する調査研究は行われていない。さらに欧米でも、慢性心不全におけるメタボリック症候群の役割は未だ明らかにされていない。近年我が国では、食生活の欧米化や運動不足に伴い肥満を合併する割合が増加し、メタボリック症候群の頻度は増加の一途をたどっている。現在、我が国は、未曾有の高齢化社会を迎え、慢性心不全患者が激増しており、このような研究は我が国においてこそ取り組むべき緊急性の高い課題である。

実際の臨床現場では、慢性心不全患者は頻繁に入退院を繰り返しており、それが我が国の医療費の高騰をもたらす一因となっている。この問題は臨床上の問題点のみならず、医療経済の観点からも大きな社会問題である。最近、我が国でもようやく、慢性心不全の効果的治療法や予防法の確立を目的とした大規模な臨床研究が始まろうとしている。従って、本研究は社会的にも意義深いものであり、その研究結果は、今後の心不全医療の質の向上を通じて、患者の予後改善をもたらすとともに医療経済上の効果も期待され、国民医療の増進に大きく寄与することが期待される。

患者登録データに基づいて、メタボリック症候群が心不全増悪因子であることが示されれば、慢性心不全治療におけるメタボリック症候群の治療の重要性が明らかになる。また、慢性心不全の重症度や予後が、メタボリック症候群の有無で違いがあればその治療目的がより明確になる。本研究により、早期より効果的に慢性心不全を予防することが可能になり、臨床応用できる極めて有用なエビデンスが得られることが期待される。

4. 倫理面への配慮

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を計画・実施するが、特に以下の倫理的配慮を行う。(1) 倫理委員会の審査：研究対象患者のプライバシー保護を確実にするために、倫理委員会において倫理面に対する配慮が十分に行われているか審査を受けた上で承認を得て実施する。倫理委員会が設置されていない施設の参加を可能にするために、各々の参加施設(大学病院など)の倫理委員会に審査を依頼する。(2) 対象患者からの同意取得：研究に際しては、あらかじめ研究内容、意義と危険性およびプライバシー侵害の恐れがないこと、同意しなくても不利益は受けないこと、同意は随時撤回できることを患者に説明し、文書で同意を得る。(3) 匿名性：症例の登録は、各施設におけるIDで

行い、データがどの症例のものかは診療を担当した主治医のみが把握している。研究担当者は ID がどの患者のものか特定できないため患者のプライバシーは保護される。さらに、データベースには別の症例コードを入力するためデータベースから患者個人を特定することは困難である。

5. 発表論文集（発表論文多数のため 2008 年分のみ掲載）

下川宏明（研究代表者）

1. Takaki A, Morikawa K, Tsutsui M, Murayama Y, Tekes E, Yamagishi H, Ohashi J, Yada T, Yanagihara N, Shimokawa H. Crucial role of endothelial nitric oxide synthase system in endothelium-dependent hyperpolarization in mice. *J Exp Med*. 2008;205:2053-2063.
2. Shimokawa H. Bone marrow-derived matrix metalloproteinase-14: a novel target for plaque stability. *Circulation*. 2008;117:863-865.
3. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Suda O, Morishita T, Shibata K, Yatera Y, Sabanai K, Tanimoto A, Nagasaki M, Tasaki H, Sasaguri Y, Nakashima Y, Otsuji Y, Yanagihara N. Spontaneous myocardial infarction in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Circulation*. 2008;117: 2211-2223. Satoh K, Fukumoto Y, Nakano M, Sugimura K, Nawata J, Demachi J, Karibe A, Kagaya Y, Ishii N, Sugamura K, Shimokawa H. Statin Ameliorates Hypoxia-induced pulmonary hypertension associated with down-regulated stromal cell-derived factor-1. *Cardiovasc Res*. 2008; 0: cvn244v2-9.
4. Kita T, Hata Y, Arita R, Kawahara S, Miura M, Nakao S, Mochizuki Y, Enaida H, Goto Y, Shimokawa H, Ishibashi T. Role of TGF- β in proliferative vitreoretinal diseases and ROCK as a therapeutic target. *Proc Nat'l Acad Sci USA*. 2008;105:17504-17509.
5. Tada T, Nawata J, Wang H, Onoue N, Zhulanqigige D, Ito K, Sugimura K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Enhanced pulsatile pressure accelerates vascular smooth muscle migration. -Implications for atherogenesis of hypertension- *Cardiovasc Res*. 2008;80: 346-353.
6. Shiba N, Nochioka K, Kohno H, Matsuki M, Takahashi J, Tada T, Kagaya Y, Shimokawa H. Emerging problems of heart failure practice in Japanese women. *Circ J*. 2008; doi:10.1253/circj.CJ-07-1000.
7. Shiba N, Shimokawa H. Chronic heart failure in Japan: implications of the CHART studies. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:103-113.
8. Anegawa G, Kawanaka H, Yoshida D, Konishi K, Yamaguchi S, Kinjo N, Taketomi A, Hashizume M, Shimokawa H, Maehara Y. Defective endothelial nitric oxide signaling is mediated by Rho-kinase activation in rats with secondary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2008;47:966-977.
9. Fukumoto Y, Yasuda S, Ito A, Shimokawa H. Prognostic Effects of Benidipine in patients with vasospastic angina: comparison with diltiazem and amlodipine. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;51:253-7.
10. Oi K, Fukumoto Y, Ito K, Uwatoku T, Abe K, Hizume T, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates hindlimb ischemia in rabbits. *Tohoku J Exp Med*. 2008;214:151-8.
11. Onoue N, Nawata J, Tada T, Zhulanqigige D, Wang H, Sugimura K, Fukumoto Y, Shirato K, Shimokawa H. Increased static pressure promotes migration of vascular smooth muscle cells: Involvement of the Rho-kinase pathway. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;51:55-61.
12. Shimokawa H, Ito K, Fukumoto Y, Yasuda S. Extracorporeal cardiac shock wave therapy for ischemic heart disease. *Shock Waves*. 2008;17:449-55.

13. Fukui S, Fukumoto Y, Suzuki J, Saji K, Nawata J, Tawara S, Shinozaki T, Kagaya Y, Shimokawa H. Long-term inhibition of Rho-kinase ameliorates diastolic heart failure in hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;51:317-26.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤所属機関における職名
下川宏明	研究の統括・計画・立案、データ解析	九州大学医学部・昭和54年・医学博士・循環器内科学	東北大学大学院 医学系研究科 循環器病態学	教授
福本義弘	研究の遂行・データの解析	九州大学医学部・平成3年・医学博士・循環器内科学	東北大学大学院 医学系研究科 循環器病態学	講師
筒井裕之	研究の遂行・データの解析	九州大学医学部・昭和57年・医学博士・循環器内科学	北海道大学大学院 医学系研究科 循環器病態学	教授
代田浩之	研究の遂行・データの解析	順天堂大学医学部昭和54年・医学博士・循環器内科学	順天堂大学大学院 医学研究科 循環器内科学	教授
友池仁暢	研究の遂行・データの解析	九州大学医学部・昭和44年・医学博士・循環器内科学	国立循環器病センター	院長
松崎益徳	研究の遂行・データの解析	山口大学医学部・昭和47年・医学博士・循環器内科学	山口大学大学院 器官制御医科学	教授
山田 明	研究の遂行・データの解析	九州大学医学部・昭和57年・医学博士・循環器内科学	麻生飯塚病院 循環器科	所長

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 保健指導への活用を前提としたメタボリックシンドロームの診断・管理のエビデンス創出のための
横断・縦断研究

課題番号 H19-循環器（生習）一般-021

主任研究者 東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 教授

門脇 孝

1. 本年度の研究成果

メタボリックシンドロームの概念に着目し平成 20 年度より開始された特定健診・特定保健指導に対し、最適な科学的根拠を与える新しいエビデンスを創出することが本研究の目的である。特に心血管疾患のイベントを感度・特異度良く捉えることが可能な日本人にとって最適なウエスト周囲径のカットオフ値を決定することが重要であると考えられる。

平成 20 年度ではさらに 3 つのコホートの参加を得て、計 12 コホートを統合的に解析するオールジャパンとしての研究体制を整えるとともに、各コホートの状況を詳細に調査の上で、心血管疾患のイベントの定義ならびにメタ解析の対象とするパラメーターに関して最終的な統一をはかった。

具体的には、研究の対象とするイベントは、心筋梗塞（確実）・心筋梗塞（疑い）・労作性狭心症（確実）・PCI 症例・脳卒中（確実）・脳卒中（疑い）・急性死・死亡の 8 種類とし、各々の診断基準を表 1 のように定めた。

表 1 イベントの診断基準

a：心筋梗塞（確実）：心筋梗塞の典型的な症状、すなわち前胸部の 20 分持続する疼痛に加えて、心筋逸脱酵素の正常上限の 2 倍以上の上昇あるいは典型的な心電図所見を認めるものとする。または、剖検によって確認された 1cm 以上の新しい心筋壊死・瘢痕を有するものとする。

*急性冠症候群に対して PCI を施行された症例で、心筋梗塞に至らなかったものは、ここに含めない。

b：心筋梗塞（疑い）：心筋梗塞の典型的な症状のみで、心筋逸脱酵素、心電図所見、剖検所見が上記に該当しない、あるいはデータが得られない場合は心筋梗塞（疑い）として扱う。

c：労作性狭心症（確実）：労作性狭心症（確実）の定義は、狭心発作（労作によっておこる全胸部の疼痛や絞扼感が、労作をやめることで速やかに消失）が再現性をもって繰り返すものとする。

d：PCI 症例：PCI 症例の定義は、急性冠症候群（急性心筋梗塞や不安定狭心症を含む）や安定狭心症などに対して、経皮的冠動脈冠動脈形成術を施行されたものとする。

e：脳卒中（確実）：脳卒中（確実）の定義は、脳卒中に特徴的な神経学的所見が 24 時間以上あるいは死亡まで持続し、かつ、CT・MRI によって梗塞性病変や出血性病変が確認されたものもしくは剖検により病変が確認されたものとする。脳梗塞、くも膜下出血、脳内出血の分類は CT・MRI、剖検による。

f：脳卒中（疑い）：脳卒中（疑い）の定義は、脳卒中に特徴的な神経学的所見が 24 時間以上あるいは死亡まで持続したが、CT・MRI を実施していない、あるいは、CT・MRI によって脳卒中の有所見が確認できなかったものとする。

g：急性死：急性死の定義は、特に慢性の疾患がなく、発症後 1 時間以内に死亡にいたるもので、心筋梗塞、脳卒中の定義を満たさないものとする。

h：死亡：死亡は、原死因 ICD10 による。全虚血性心疾患、急性心筋梗塞、全脳卒中、脳梗塞、くも膜下出血、脳内出血、全循環器疾患の死亡を検討する。

また、メタ解析の対象とするパラメーターは、検診年・フォロー期間・年齢・性・身長・体重・ウエスト(臍レベル)・喫煙状況・アルコール摂取状況・採血時間種別・血糖・HbA1c・糖尿病薬使用の有無・T-chol・HDL-C・TG・高脂血症薬使用の有無・SBP(1回目測定値)・DBP(1回目測定値)・SBP(2回目測定値)・DBP(2回目測定値)・降圧剤使用の有無・心筋梗塞/狭心症の既往・脳卒中の既往・初発の心筋梗塞発症・初発の労作性狭心症発症・最初のPCI・初発の脳卒中発症・急性死・その他の死亡・死因(原死因:ICD10コード)に決定し、各々の測定単位、データの形式を表2のように定めた。

表2 メタ解析の対象とするパラメーター

項目名	単位	データの形式	コメント
検診年		西暦4ケタ	
フォロー期間		人日	死亡もしくは転出もしくは追跡終了までの期間
年齢	歳		
性	M/F		
身長	cm	整数	
体重	Kg	小数点以下1桁	
ウエスト:臍レベル	cm	小数点以下1桁あるいは整数	
喫煙状況別		1=現在 2=過去に 3=吸わない	
喫煙本数:一日あたり	本/日		
アルコール摂取状況別		1=現在の 2=過去の 3=のまない	
アルコール摂取日数:一週あたり	日/週		オプション項目
アルコール摂取量:一日あたり	合/日	日本酒換算値	オプション項目
採血時間種別		1=空腹2=非空腹	空腹の定義は「絶食8時間以上」とする
血糖	mg/dl		
HbA1c	%		オプション項目
糖尿病薬使用の有無		1=治療中、2=未治療	
T-chol	mg/dl		
HDL-C	mg/dl		
TG	mg/dl		
高脂血症薬使用の有無		1=あり、2=なし	
SBP(1回目測定値)	mmHg		
DBP(1回目測定値)	mmHg		
SBP(2回目測定値)	mmHg		
DBP(2回目測定値)	mmHg		
降圧剤使用の有無		1=あり、2=なし	
項目名	データの形式		
心筋梗塞・狭心症の既往	1=あり、2=なし		
脳卒中の既往	1=あり、2=なし		
初発の心筋梗塞発症			
フォロー開始から発症までの期間	人日		
診断	1=確定、2=疑い		
初発の労作性狭心症発症			
フォロー開始から発症までの期間	人日		
診断	1=確定、2=疑い		
最初のPCI			
フォロー開始から発症までの期間	人日		
初発の脳卒中発症			
フォロー開始から発症までの期間	人日		
診断	1=確定、2=疑い		
急性死(発症から死亡まで1時間以内のもの)			
フォロー開始から発症までの期間	人日		
その他の死亡			
フォロー開始から死亡までの期間	人日		
死因(原死因):ICD10コード			

さらに、データ収集の完了したコホートを対象に中間解析を行ったところ、(A)横断的研究(アウトカムはウエスト周囲径高値以外のリスクファクター2つ以上の集積:11コホート男性12282人/女性14668人を対象)ならびに(B)後向き縦断的研究(アウトカムは虚血性心疾患の発症(心筋梗塞+急性心臓死):6コホート男性5789人/女性9768人を対象;発症数は男性96人/女性82人)により算出された日本人のウエスト周囲径のカットオフ値は、いずれの場合も男性85cm前後、女性80cm前後であるという大変興味深い結果が得られた。今後さらに1コホートを加えたメタ解析を行う予定である。

2. 前年度までの研究成果

平成19年度では我が国でフォローアップ開始時にウエスト周囲径を測定してあり、その後の心血管疾患イベントを把握しているコホート研究チームとして、北海道端野・壮瞥町、山形県舟形町、福岡県久山町(第3集団)、MONKS、広島健診受診者集団の5コホートに加え、茨城県筑西市協和地区、大阪府八尾市南高安地区、大阪府吹田市、沖縄県豊見城市検診集団の参加を得ることが出来、メタ解析を可能とするべく統合データベースの構築に向けて各コホートの状況を詳細に調査し、心血管疾患のイベントの定義ならびにエンドポイントの設定と各種パラメーターの調整を行った。その成果が表1・表2に集約されている。また、この過程で富山職域、愛媛県南西部地区、広島県地域コホート(原爆被爆者及びコントロール集団)の参加を要請するに至り、最終的には計12コホートを統合的に解析するオールジャパンとしての研究体制を整えることが出来た。

3. 研究成果の意義及び今後の展望

平成 17 年にメタボリックシンドロームに関する我が国の診断基準が策定され、平成 20 年度よりメタボリックシンドロームの概念に着目した特定健診・特定保健指導が開始された。メタボリックシンドロームにおける心血管疾患のリスクは、欧米人を対象とした研究では上昇するとされているが、既存の心血管疾患のリスク予測法に比べて優れているとは限らないとの報告もあり、メタボリックシンドロームの臨床的有用性は未だ明確ではない状況にある。そもそもメタボリックシンドロームには、我が国オリジナルの基準の他に NCEP-ATPⅢ基準、IDF 基準など複数の診断基準が存在しており、どの診断基準を用いるかによってメタボリックシンドローム該当者が変わってくる。本研究はメタボリックシンドロームの最適な診断基準の根拠となるエビデンス創出のために特化した研究であり、血糖・血圧・脂質・内臓肥満の全ての観点から総合的かつ、横断研究・後向き研究の両面から検討する点に大きな特色がある。

今後は、確固たるエビデンスの創出を目指して全ての参加コホートのデータを統合し、(A)横断的研究ならびに(B)後向き縦断的研究により日本人に最適なウエスト周囲径のカットオフ値を決定する。さらに、(C)前向きなフォローを開始し、統合的な前向き研究を可能とする研究基盤を整備する。また広島健診受診者集団に加えて他のコホートにおいても可能な限り、血中総アディポネクチン、高分子量アディポネクチン値などを追加項目として測定し、現行のメタボリックシンドロームの診断基準項目に血中アディポネクチン値などを加えることで、心血管疾患のイベント予測能が高まるかどうか検討を行う。

4. 倫理面への配慮

「臨床研究に関する倫理指針」ならびに「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を遂行する。その具体的な配慮として、本研究を実施するに当たり、被験者の個人情報の保護のために、本研究で提供される試料はすべて個人識別情報（カルテ番号、名前、住所など）を除き、連結可能匿名化した上で解析に利用される。連結可能のための対応表は他の一切のコンピューターと切り離された stand alone のコンピューターに専用の ID とパスワードによって厳重に保管される。また、当該コンピューターは不特定多数の者の出入りができない専用の部屋に設置される。予測される試料提供者に対する危険や不利益に関しては、試料提供は主として前腕の静脈からの採血によっており身体的危険はほとんどないといつてよい。また提供された試料は解析に先立って速やかに匿名化されるので、試料等提供者の尊厳と人権は十分に保護されていると考えられる。

5. 発表論文集

* 発表論文多数のため、2008 年分の一部を抜粋して掲載

(門脇 孝) Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N: The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. *FEBS Letters* 582: 74-80, 2008

(島本 和明) Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Mitsumata K, Chiba M, Furugen M, Furukawa T, Mori M, Shimamoto K. Incidence of hypertension in individuals with abdominal obesity in a rural Japanese population: the Tanno and Sobetsu study. *Hypertens Res.* 2008 Jul;31(7):1385-90.

(清原 裕) Doi Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Iwase M, Arima H, Hata J, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y. Fasting plasma glucose cutoff for diagnosis of diabetes in a Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3425-3429, 2008

(大門 真) Wada M, Nagasawa H, Iseki C, Takahashi Y, Sato H, Arawaka S, Kawanami T, Kurita K, Daimon M, Kato T. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease (CKD): results of a cross-sectional study

in community-based Japanese elderly. *J Neurol Sci.* 2008 272(1-2):36-42.

(中尾 一和) T. Ogihara, K. Nakao, T. Fukui, K. Fukiyama, K. Ueshima, K. Oba, T. Sato, T. Saruta, for the CASE-J Trial Group. Effects of candesartan compared with amlodipine for treatment of hypertensive patients with high cardiovascular risks in CASE-J trial. *Hypertension* 51: 393-398, 2008

(伊藤 千賀子) Fujikawa R, Ito C, Nakashima R, Orita Y, Ohashi N. Is there any association between subcutaneous adipose tissue area and plasma total and high molecular weight adiponectin levels? *Metabolism.* 2008 Apr;57(4):506-10.

(磯 博康) Chei CL, Iso H, Yamagishi K, Inoue M, Tsugane S. Body mass index and weight change since 20 years of age and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based Study. *Int J Obes (Lond).* 2008 Jan;32(1):144-51.

(伊藤 貞嘉) Shimamoto K, Fujita T, Ito S, Naritomi H, Ogihara T, Shimada K, Tanaka H, Yoshiike N: Impact of Blood Pressure Control on Cardiovascular Events in 26,512 Japanese Hypertensive Patients: The Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) Study, a Prospective Nationwide Observational Study; *Hypertens Res* 31: 469-478, 2008

(山田 信博) Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, Ueshima H, Ohta T, Yamashita S, Gotoda T, Kiyohara Y, Hayashi T, Kobayashi J, Shimamoto K, Bujo H, Ishibashi S, Shirai K, Oikawa S, Saito Y, Yamada N. Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J Atheroscler Thromb.* 2008 Jun;15(3):116-21.

(齋藤 康) Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K: JELIS Investigators, Japan. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis.* 200(1):135-140, 2008

(野田 光彦) Kato M, Takahashi Y, Inoue M, Tsugane S, Kadowaki T, Noda M: JPHC Study Group. Comparisons between anthropometric indices for predicting the metabolic syndrome in Japanese. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17(2):223-8.

(岡村 智教) Kokubo Y, Okamura T, Yoshimasa Y, Miyamoto Y, Kawanishi K, Kotani Y, Okayama A, Tomoike H. Impact of Metabolic Syndrome Components on Incidence of Cardiovascular Disease in a General Urban Japanese Population: the Suita Study. *Hypertens Res*, in press.

(北村 明彦) Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Imano H, Iso H, Okada T, Ohira T, Tanigawa T, Yamagishi K, Nakamura M, Konishi M, Shimamoto T, Iida M, Komachi Y. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan, 1964 to 2003: the Akita-Osaka study. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jul 1;52(1):71-9.

(中川 秀昭) Sunaga K, Miura K, Naruse Y, Sakurai M, Morikawa Y, Kurosawa Y, Nakagawa H. Glycated hemoglobin and risk of stroke, ischemic and hemorrhagic, in Japanese men and women. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26:310-316.

(山田美智子) M. Yamada, F. L. Wong. Effect of gender and smoking on incidence of cardiovascular disease and peptic ulcer in a Japanese population: The Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. In: M. K. Wesley and I. A. Sternbach. (ed) *Smoking and Women's Health*, NY, Nova Science Publishers, 2008, 165-181.

6.研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
門脇 孝	研究統括	東京大学医学部・昭和53年卒業・医学博士・内科学	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科(同施設)	教授
島本 和明	コホート解析(端野・社警町研究)	札幌医科大学医学部・昭和46年卒業・医学博士・内科学	札幌医科大学附属病院 内科学(同施設)	教授
清原 裕	コホート解析(久山町研究)	ソビエト連邦ロストフ国立医科大学・昭和51年卒業 医学博士・内科学	九州大学大学院医学研究院環境医学分野(同施設)	教授
大門 真	コホート解析(舟形町研究)	山形大学大学院・昭和61年 医学博士・内科系臨床医学 代謝学	山形大学医学部第三内科(同施設)	准教授
中尾 一和	コホート解析(MONK Study)と肥満に関する診断のエビデンス	京都大学医学部・昭和48年卒業 医学博士・内科学	京都大学大学院医学系研究科臨床病態医学(同施設)	教授
伊藤 千賀子	健診受診者のデータ取得・解析	広島大学医学部・昭和39年卒業 医学博士・内科学	グランドタワーメディカルコオ トライフケアクリニック	所長
磯 博康	統合データの疫学的・統計学的解析	筑波大学医学部・昭和57年卒業 医学博士・内科学	大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座(同施設)	教授
伊藤 貞嘉	血圧に関する診断のエビデンス	東北大学医学部・昭和54年卒業 医学博士・内科学	東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座(同施設)	教授
山田 信博	脂質に関する診断のエビデンス(JD C Studyの解析を含む)	東京大学医学部・昭和51年卒業 医学博士・内科学	筑波大学大学院人間総合科学研究科内 分泌代謝・糖尿病内科(同施設)	教授
齋藤 康	動脈硬化に関する診断のエビデンス	新潟大学医学部・昭和43年卒業 医学博士・内科学	国立大学法人千葉大学(千葉大学 大学院医学研究院細胞治療学)	学長
野田 光彦	データ分析・文献資料に基づく診断根拠の検討	東京大学医学部・昭和59年卒業 医学士・工学修士・内科学	国立国際医療センター戸山病院 糖尿病・代謝症候群診療部(同施設)	部長
山内 敏正	病院受診者のデータ取得・解析	東京大学医学部・平成4年卒業 医学博士・内科学	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科(同施設)	特任准教授
原 一雄	病院受診者のデータ取得・解析	東京大学医学部・平成5年卒業 医学博士・内科学	東京大学医学部附属病院医療評価・安全・研修部(同施設)	講師
岡村 智教	大阪府吹田市地域コホート研究	筑波大学医学部・昭和63年卒業 医学博士・公衆衛生学	国立循環器病センター予防検診部(同施設)	部長
北村 明彦	大阪府八尾市南高安地区地域コホート研究	筑波大学大学院・平成元年卒業 医学博士・社会医学・公衆衛生学	大阪府立健康科学センター健康開発部(同施設)	部長
島袋 充生	沖縄県豊見城市地域コホート研究	琉球大学医学部・昭和62年卒業 医学博士・内科学	琉球大学医学部附属病院第二内科(同施設)	講師
中川秀昭	富山職域コホート研究	金沢大学医学部・昭和50年卒業 医学博士・公衆衛生学	金沢医科大学健康増進予防医学(同施設)	教授
斉藤 功	愛媛県南西部地区コホート研究	大分医科大学・平成4年卒業 医学博士・公衆衛生学	愛媛大学大学院医学系研究科医療環境情報解析学講座公衆衛生・健康医学分野(同施設)	准教授
山田美智子	広島県地域コホート研究	広島大学医学部・昭和55年 医学博士・疫学、老年医学	放射線影響研究所・臨床研究部(同施設)	副部長

平成21年2月10日(火)

(13:47~14:26)

座長
福内 靖男／慶應義塾大学医学部 客員教授

研究課題 「多目的コホート (JPHC コホート)」における糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因と実態分析に関する研究
課題番号 H19-循環器等 (生習) 一般-016
主任研究者 国立国際医療センター 糖尿病・代謝症候群診療部長
野田光彦

1. 本年度の研究成果

本研究は、厚生労働省がん研究助成金「多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究」班 (班長 津金昌一郎; 以下「多目的コホート」研究班と略) が維持してきているコホートにおいて糖尿病・メタボリックシンドロームに関する調査、研究を行うもので、研究全体は2. に後述する3つのスキームから成る。これに基づき、本年度は下記の解析結果を論文として報告しているため、その要約を述べる (下記の項目番号は末尾の文献番号に対応している)。なお、各々の成果がどの研究スキームに基づくものであるかを付記した。

1) Kato M, Takahashi Y, Inoue M, et al; for JPHC study group: スキーム1

Comparisons between anthropometric indices for predicting the metabolic syndrome in Japanese. *Asia Pacific J Clin Nutr* 17: 223-228, 2008.

日本のメタボリックシンドロームの診断基準のうちウエスト以外のもの、すなわち血糖値 110mg/dL 以上か糖尿病の治療中、血圧 130/85 mmHg 以上か高血圧の治療中、中性脂肪 150 mg/dL 以上または HDL コレステロール 40 mg/dL 未満、のうち2つ以上を満たす場合を「リスク重積」と定義し、各種身体指標 (ウエスト (腹囲)、BMI、ウエスト/身長比、ウエスト/ヒップ比) と「リスク重積」との関連を調べた。これらのデータを有する 629 人 (男性 315 人、女性 314 人) を対象とした。男女ともウエストと「リスク重積」が関連したが、とくに閾値を認めなかった。

2) Matsushita Y, Takahashi Y, Mizoue T, et al; for the JPHC Study Group: スキーム1

Overweight and obesity trends among Japanese adults: a ten-year follow-up of the JPHC Study. *Int J Obes*: in press.

男性 29,338 人、女性 35,757 人の合計 65,095 人 (年齢: コホート I で 40-59 歳、コホート II で 40-69 歳) を対象に 10 年間の個人ごとの BMI の変化と、肥満の新規発症率を性別・年齢別・地域別 (沖縄とそれ以外に区分) に解析した。BMI 25kg/m² 以上は、40~54 歳の男性では、沖縄は 2 人に 1 人、それ以外の地域では 4 人に 1 人であった。平均 BMI は、沖縄は 24.2 ~ 24.8 kg/m² と、沖縄以外の地域に比べて男女共にかかなり高かった。年齢を 5 歳区分にして、平均 BMI の 5 年後・10 年後の推移を調べると、調査開始時に 40~49 歳の者ではその後の 10 年間で BMI が上昇するが、50 歳以上では BMI が減少していくことが見いだされた。男性は若年層ほど平均 BMI が高くなり、反対に女性では世代が下るほど (最近になる程) 平均 BMI が低くなる傾向がみられた。

3) Inoue M, Noda M, Kurahashi N, et al, for the JPHC Study Group: スキーム2

Impact of metabolic factors on subsequent cancer risk: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC Study). *Eur J Cancer Prev*: in press.

メタボリックシンドロームの要素とその集積と、その後のがんの発症 (全がんおよび主要部位の

がん)との関係を40~69歳の27,724人(男性9,548人、女性18,176人)の2004年までの追跡調査に基づいて解析した。メタボリックシンドロームの要素やその集積と、全がん発症との相関は認められなかったが、**男性の肝がんでは、肥満(BMI \geq 25)を含むメタボリックシンドロームの要素を3個以上有する場合、ハザード比 1.99(95%信頼区間:1.11~3.58)、同じく女性の膵がんでは 1.99(同:1.00~3.96)であった。**そのほか、高中性脂肪血症と男性の結腸がん、肥満と女性の乳がんとの間に有意な関連が認められた。

- 4) Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, for the JPHC Study Group: **スキーム2**
Metabolic factors and subsequent risk of hepatocellular carcinoma by hepatitis virus infection status: A large-scale population-based cohort study of Japanese men and women (JPHC Study Cohort II). *Cancer Causes Control*: in press.

メタボリックシンドロームの要素とその集積と、その後の肝がんの発症との関係を40~69歳の17,590人(コホートIIの男性6,092人、女性11,498人)の2006年までの追跡調査に基づいて解析した。102人に新たな肝がんが発症し、とくに肝炎ウイルスの感染者では有意なリスク増加が認められた。なかでも**高血糖の肝がん発症に対するハザード比は 1.75(95%信頼区間:1.11~2.74)、肥満(BMI \geq 25)では 2.22(同:1.42~3.48)であった。**HCV抗体陽性者に限っても、結果は同様であった。肝がんに関しては肥満と高血糖がリスク増加に参与している可能性があり、これらの是正がHCV抗体陽性者の肝がん発症への進展予防に重要なターゲットである可能性が示された。

以上の他、**スキーム3**ではビタミンD・カルシウム摂取と2型糖尿病発症、ストレス・コーヒー摂取と2型糖尿病発症、**スキーム1**では空腹時血糖値と2型糖尿病発症について、他に、味の嗜好と体重変化との関係、体重変化と死因別死亡との関係、等について投稿中ないし投稿準備中である。

2. 前年度までの研究成果

本研究は、「多目的コホート」研究班が維持してきているコホートにおいて糖尿病・メタボリックシンドロームに関する調査、研究を行うものである。研究全体は以下の3つのスキームから成る。

スキーム1: 糖尿病をエンドポイントとし、採血データと質問票に基づき有病率推移・発症率と発症要因(生活習慣等との関係)を検討する。

対象: コホート対象者のうちの健診受診者

このスキームに関しては、コホート全体の**年齢調整有病率**は、1998~2000年(基準年)には男性で11.8%、女性で6.3%であったが、2003~2005年には男性で14.3%、女性で9.2%であり、この5年間で有病率が2.5~3%上昇したことを確認している。全コホートのベースラインおよび5年後に共通な**56~70歳**に限ると(6年後の調査を行った上五島地域も5年後調査であるとして算出)、その有病率は、**ベースラインでは男性13.2%、女性7.7%、5年後調査では男性16.1%、女性10.7%**で、この年代に限っても約3%の有病率の上昇がみられている。

このうち、ともに健診を受診し、かつ採血が朝食前空腹時であった2,137人のデータを用いて空腹血糖値と糖尿病発症[糖尿病は、糖尿病の自己申告、空腹時血糖値126mg/dl以上、HbA1c(日本糖尿病学会標準検体較正值)6.1%以上のいずれか1項目以上を有することで定義]との関係

を解析すると、糖尿病の発症率は、空腹時血糖値 100mg/dl 未満では男女とも 1000 人年あたり 10 以下であったが、100～104mg/dl では男性 15、女性 22、105～109mg/dl では男性 45、女性 33 と明らかに上昇しており、正常型の空腹時血糖値とである 110mg/dl 未満においても、**100～109mg/dl は、この領域にある者について糖尿病発症に関して何らかのワーニングを発するべき血糖域**であることが確認された。この後、この領域は日本糖尿病学会により正常高値とされたが、これには本解析結果も判断材料とされている。

スキーム2: HbA1c 値、糖尿病、メタボリックシンドロームを exposure とし、冠動脈疾患、脳卒中等の血管疾患を主要エンドポイントとする。

対象: 上記スキーム1の総対象者に同じ。エンドポイントの把握: 「多目的コホート」研究班の疾患登録システムによる罹患データを用いて行い、前向きコホート研究のデザインで解析する。

本スキームに関しては、平成 19 年度は、計画書のロードマップに記載したとおり、解析の原資としてのデータベースを予定どおり完成させた(上述の解析にも用いた)。公表に関しては出版物として公表することを予定している。

なお、本スキームの基礎データとして**メタボリックシンドロームの有病率**を算出したところ、コホートⅡの5地域における5年後調査時点で、**男性 18.3%、女性 10.8%**であった。

スキーム3: 自己申告糖尿病に関する解析

対象: コホート対象者のうちの調査票回答者。

「多目的コホート」研究班の調査による自己申告糖尿病の解析(Waki K, et al: Diabetic Med, 2005)によって、糖尿病の家族歴、BMI、加齢とともに、喫煙、飲酒(とくに BMI 22 以下の男性)、高血圧の既往が2型糖尿病発症のリスクとなりうることを明らかにしている。本年度はビタミンD・カルシウム摂取等についての解析を行った。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

糖尿病腎症による人工透析(年間約 15,000 人の新規導入)、糖尿病網膜症による中途失明(年間約 600 人の中途失明)は患者のQOLを大きく損ない、また、糖尿病、メタボリックシンドロームは冠動脈疾患や脳卒中の危険性を増大し、生命予後や生活に多大な影響を与える。のみならず、国民全体の健康レベル、医療経済への影響も大きい。したがって、これらの発症を未然に抑止し、それによってこれら合併症を抑えうる方策を提示することには、保健指導上も医療政策上も重要な意義と必要性がある。

本研究で

- (1)糖尿病有病率の推移・発症率
 - (2)糖尿病の虚血性心疾患や脳卒中、癌に対する発症因子としての関与
 - (3)糖尿病発症への生活習慣、家族歴、肥満の関与とこれらに基づく保健指導指針
- 等を知ることができる。我々はすでに、糖尿病の予防を中心に多くのエビデンスを創出してきており[自己申告糖尿病に基づく糖尿病の発症率データ、喫煙、痩せ型男性での飲酒が危険である(いずれも Waki K, et al: Diabetic Med, 2005)、コーヒー摂取が糖尿病発症を抑制する可能性がある(Isogawa A, et al: Lancet, 2003)、など]、今後の研究の成果も踏まえ、本研究による成果が保健指導の具体的、かつエビデンスに基づいた基本的指針となることが期待できる。

糖尿病・メタボリックシンドロームの実態、生活習慣からみた発症要因や、血管合併症との関連

の把握は、情報発信・一次予防の観点から必須であり、医療の適正化の見地からも意義がある。これらに基づく生活習慣改善への国民的啓発と情報の共有化・均てん化は、生活習慣病としての糖尿病、メタボリックシンドローム、及び、これによる血管合併症の予防に貢献し、国民保健・医療経済に寄与するところも大と考える。

4. 倫理面の配慮

健診データの使用に関して、本調査の主旨、秘密保持の厳守等を説明の上、研究目的での健診データの使用とHbA_{1c}測定値、質問票の結果使用に関し、書面により本人自署の同意を得ている。個人情報管理を厳重に行い、個人同定可能な情報(名前、生年月日、住所等)は解析ファイル等では除外する。研究は疫学研究に関する倫理指針に基づいて行う。もし遺伝情報に関する解析を行う場合は、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に基づいて行う。

5. 発表論文集(※直接本研究の成果であるもののうち、2008年分のみ記載)

1. Kato M, Takahashi Y, Inoue M, Tsugane S, Kadowaki T, Noda M; for JPHC study group: Comparisons between anthropometric indices for predicting the metabolic syndrome in Japanese.
Asia Pacific J Clin Nutr 17: 223-228, 2008.
2. Matsushita Y, Takahashi Y, Mizoue T, Inoue M, Noda M; Tsugane S; for the JPHC Study Group: Overweight and obesity trends among Japanese adults: a ten-year follow-up of the JPHC Study.
Int J Obes: in press.
3. Inoue M, Noda M, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Iso H, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group: Impact of metabolic factors on subsequent cancer risk: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC Study).
Eur J Cancer Prev: in press.
4. Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Tanaka Y, Mizokami M, Noda M, Tsugane S for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group: Metabolic factors and subsequent risk of hepatocellular carcinoma by hepatitis virus infection status: A large-scale population-based cohort study of Japanese men and women (JPHC Study Cohort II).
Cancer Causes Control: in press.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機 関におけ る職名
野田光彦	研究総括、糖尿病・メタボリックシンドロームに関する解析	東京大学医学部昭和59年卒 医学士・工学修士 代謝内科学	国立国際医療センター 糖尿病・代謝症候群診療部	部長
井上真奈美	「多目的コホート研究」班 データとの包括的分析・コ ホート地域との調整	筑波大学医学部平成2年卒 医学博士 疫学	国立がんセンター がん予防・検診研究センター 予防研究部	室長
磯 博康	循環器疾患・メタボリック シンドロームに関する解析	筑波大学大学院昭和61年卒 医学博士 公衆衛生学	大阪大学大学院 医学系研究科 社会環境医学講座 公衆衛生学	教授
門脇 孝	糖尿病・メタボリックシン ドロームに関する解析	東京大学医学部昭和53年卒 医学博士 糖尿病学	東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科	教授
溝上哲也	自己申告に基づく疾患につ いての解析	産業医科大学大学院平成4年 卒 医学博士 産業疫学	国立国際医療センター研究所 国際保健医療研究部	部長
高橋義彦	総括補佐	東京大学医学部昭和63年卒 医学博士 代謝内科学	国立国際医療センター 糖尿病・代謝症候群診療部	医長
小久保喜弘	国立循環器病センターのデ ータに関する解析	東京医科歯科大学大学院平 成12年卒 医学博士 公衆 衛生学・循環器疫学	国立循環器病センター 予防検診部	医長

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 多施設コホートを基盤とした糖尿病・メタボリックシンドロームの発症要因
と脳卒中・心筋梗塞の発症に果たす役割に関する前向き研究
課題番号 (H19-循環器等(生習)一般-017)
主任研究者 (所属施設) 国立循環器病センター 動脈硬化代謝内科 部長
(氏名) 吉政 康直

1. 本年度の研究成果

A. 班全体の研究成果：3施設プールドデータによる研究

厚生労働省大臣官房統計情報部から、磁気データを受け取り、3施設 OGTT のデータ（吹田 4,963 名、久山 2,487 名、端野壮瞥町 1,938 名の合計 9,388 名）を使用し、糖尿病型、境界型とベースラインから 2006 年末までの間に亡くなった死因別（総死亡、循環器病死亡、がん死亡）との関係を解析し、生活習慣との関係を解析した。また、腹囲、各種メタボリックシンドロームの診断基準と総死亡、循環器病死亡、がん死亡との関係を解析した。

B. 各地域の研究成果：

(1) 吹田研究

今年度の研究実績は、前回糖負荷検査を受けた 30 歳～59 歳の住民で、今回糖負荷検査に同意された方を対象としている。現在 643 名の同意を取得しており（平成 20 年 12 月 2 日現在）、継続収集している。糖負荷検査に合わせて、基本健診、腹囲、腰囲、体組成、四肢血圧、頸部血管エコー、服薬調査、栄養調査、身体活動度調査を行っている。

(i) 糖尿病と循環器疾患との追跡研究

性年齢別に無作為抽出された 5,321 名を 2005 年末まで追跡した。正常群を基準にすると、循環器病の年齢調整ハザード比は、男性の糖尿病型で 1.7、女性の境界型で 1.6、糖尿病型で 3.3 であった。心筋梗塞の年齢調整ハザード比は、女性の糖尿病型で 4.1 であった。脳卒中、脳梗塞のハザード比は、循環器病とほぼ同じ結果であった。血圧カテゴリー順に循環器病と糖尿病との関係では、血糖正常かつ至適血圧群を基準に性年齢調整ハザード比が、血糖正常群で 1.6、2.3*、2.5*、境界群で 1.5、1.9*、2.2*、3.1*、糖尿病群で 3.7*、5.5*、5.1*、3.8* であった（*： $P < 0.05$ ）。

(ii) 肥満指数と循環器疾患との追跡研究

心血管病の既往のない 5,332 人を平均 12 年間追跡した。腹囲を男女別に四分位に分けて、第 1 四分位を基準にした場合、女性の腹囲第 4 四分位で、年齢、喫煙、飲酒歴調整ハザード比が 2.0 であった。60 歳未満では、男性の腹囲第 4 四分位で、調整ハザード比が 3.8、60 歳以上では、女性の腹囲第 4 四分位で、調整ハザード比が 1.9 であった。調整変数をさらに、現病歴（高血圧、糖尿病、脂質異常症）を加えて調整すると、すべての有意な関係が消えた。BMI を男女別に 4 分位に分けて解析を行ったが、有意な関係は見られなかった。

(2) 久山研究

1988 年に、久山町の循環器健診を受けた 40-79 歳の住民 2,480 名に 75g 経口糖負荷試験を行い、これに 10 名のインスリン治療者を加えた 2,490 名から心血管病の既発症者を除いた 2,421 名を 14 年間追跡した。FPG100mg/dl 未満を基準にすると、年齢調整後の脳梗塞発症の相対危険は、男性では 126mg/dl 以上で 2.1、女性では 110-125mg/dl で 2.0、126mg/dl 以上で 2.5 と有意に上昇した。虚血性心疾患の相対危険は、女性では 126mg/dl 以上で 5.3 と増加した。同様に 2hPG の 119mg/dl 未満を基準にすると、脳梗塞発症の相対危険は 200mg/dl 以上で男性 2.7、女性 2.8 とともに有意に上昇した。一方、虚血性心疾患の相対危険は、女性の 200mg/dl 以上では 6.5 と有意に増加した。

(3) 端野壮瞥町研究：

1399 名を 10 年間追跡した研究では、高血圧発症者は非発症者に比較して初年度の収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖値・インスリン値が有意に高値であった。HOMA-IR と Matsuda-DeFronzo index の 4 分位における、高血圧発症率では HOMA-IR はインスリン抵抗性と高血圧発症の有意な傾向を認めないが、Matsuda index では index が低値ほど高血圧発症率が有意に高くなった。多変量解析でも Matsuda index は BMI とともに高血圧発症の

予測因子として採択された。

2. 前年度までの研究成果

平成19年度は、実施研究の倫理委員会の承認を受けて、吹田、久山、端野壮瞥町のデータ統合を行う基盤づくりと準備を進めた。

吹田研究では、多変量調整ハザード比は、NCEP-ATPIII基準で、男性1.8、女性1.9、日本の診断基準で、男性1.3、女性2.2であった。また、60歳未満の男性において、日本の診断基準とNCEP-ATPIIIの診断基準による心血管病のハザード比は、それぞれ2.9、1.9であった。心血管病の発症のリスクは、メタボリックシンドロームの構成因子の数が増えるに従って増加したが、同じ構成因子の数の中で、内臓肥満の有無ではリスクが変わらなかった。

久山町研究では、肥満および糖尿病を含む耐糖能異常の頻度は時代とともに顕著に増加した。さらに1988年と2002年の2集団の75g経口糖負荷試験による糖尿病の有病率調査では、糖尿病の頻度は1988年では男性15.0%、女性9.9%であったが、2002年ではそれぞれ23.6%、13.4%に増加した。年齢階級別に糖尿病の有病率の変化をみると、2002年の集団では1988年と比べ60歳以上の高齢者においてその増加が著しかった。また、NCEP基準によるMetSの頻度は、男性17.4%、女性15.7%であったが、IDF基準ではそれぞれ18.6%、31.0%で、NCEP基準に比べ男女ともに高かった。一方、日本基準を用いるとその頻度は男性28.7%、女性8.9%となり、男女の頻度はIDFの診断基準に比べ逆転した。年齢階級別にMetSの頻度をみると、男性では各年齢階級層で大きな違いは認められなかったが、女性のMetSの頻度は、加齢とともに増加した。

端野壮瞥町研究では、OGTT実施における意義を住民意識から検討した。地域住民でのOGTT実施には、検査時間や、複数回の採血の必要性など問題点がある。採血回数や拘束時間よりも自分は隠れ糖尿病に該当しないという考えが検査の必要性を感じさせないという結果が得られた。地域でのOGTTの実施には、一般住民への糖尿病の病態と合併症の知識の啓発が必要と考えられた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

糖尿病、メタボリックシンドロームと脳卒中、心筋梗塞発症および死亡との関係についての前向き研究の報告がほとんどない。しかし、3地域でおこなわれている循環器病コホート研究では、ベースライン時に糖負荷検査が実施され、またウェスト周囲径が測定されているとともに、動脈硬化に関する検査が精密に実施されている。さらに、対象者数は8千人程になるため、本研究に最も適した循環器病コホートと考えられる。3施設とも再度糖負荷検査を実施し、ベースライン時からの循環器病発症及び死亡を検討することにより、糖尿病及びメタボリックシンドロームと循環器病発症及び死亡との関係を明らかにする。最終年度に、糖尿病やメタボリックシンドロームを予防するための生活習慣は何かを明らかにする。今回、再度の糖負荷検査を実施するので、糖尿病、境界型の割合と、正常や境界型から、境界型や糖尿病に推移する危険因子を解析することが初めて可能になる。これらのことを多人数の一般住民を対象に明らかにすることは、他に類を見ない本研究の特徴で、脳卒中や心筋梗塞の発症を減らす具体的方法が提示することができ、国民の保健・医療・福祉に十分貢献することができる。

4. 倫理面への配慮

本研究計画は、厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」(平成16年12月28日改正)、「臨床研究に関する倫理指針」(平成16年12月28日改正)、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」(平成17年4月1日施行)に従って作成されている。事前に本研究の趣旨および安全性などについて十分に説明し、本研究への参加のインフォームドコンセントを取得したうえで実施する。また、得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。また、専用のコンピューターを用いて厳重に管理するので、個人情報の漏洩は起こり得ないものと考えられる。万が一起きたとしても、迅速に対応する。

5. 発表論文集 (発表論文多数のため 2008 年分のみ記載)

1. Kokubo Y, Okamura T, Yoshimasa Y, Miyamoto Y, Kawanishi K, Kotani Y, Okayama A, Tomoike H. Impact of metabolic syndrome components on the incidence of cardiovascular disease in a general urban Japanese population: The Suita Study. *Hypertens Res*. 2008;31:2041-2049.
2. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Okayama A. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis*. 2008.
3. Kokubo Y, Kamide K, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort: the Suita study. *Hypertension*. 2008;52:652-9.
4. Mizuta E, Kokubo Y, Yamanaka I, Miyamoto Y, Okayama A, Yoshimasa Y, Tomoike H, Morisaki H, Morisaki T. Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity. *Hypertens Res*. 2008;31:1069-77
5. Okada S, Makino H, Nagumo A, Sugisawa T, Fujimoto M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Kikuchi-Taura Akie, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y: Circulating CD34-Positive Cell Number Is Associated With Brain Natriuretic Peptide level in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2008;31:157-158.
6. Makino H, Okada S, Nagumo A, Sugisawa T, Miyamoto Y, Kishimoto I, Akie TK, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y. Pioglitazone treatment stimulates circulating CD34-positive cells in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81:327-30.
7. Makino H, Doi K, Hiuge A, Nagumo A, Okada S, Miyamoto Y, Suzuki M, Yoshimasa Y. Impaired flow-mediated vasodilatation and insulin resistance in type 2 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;79:177
8. Kawano Y, Sato Y, Yoshinaga K. A Randomized Trial of the Effect of an Angiotensin II Receptor Blocker SR47436 (Irbesartan) on 24-Hour Blood Pressure in Patients with Essential Hypertension. *Hypertens Res*. 2008;31:1753-63.
9. Niizuma S, Nakahama H, Kamide K, Fukuchi K, Iwanaga Y, Nakata H, Yoshihara F, Horio T, Nakamura S, Kawano Y. The cutoff value of aldosterone-to-renin ratio for the diagnosis of primary aldosteronism in patients taking antihypertensive medicine. *Clin Exp Hypertens*. 2008;30:640-7.
10. Yang J, Kamide K, Kokubo Y, Takiuchi S, Horio T, Matayoshi T, Yasuda H, Miwa Y, Yoshii M, Yoshihara F, Nakamura S, Nakahama H, Tomoike H, Miyata T, Kawano Y. Associations of hypertension and its complications with variations in the xanthine dehydrogenase gene. *Hypertens Res*. 2008;31:931-40.
11. Fujii H, Takiuchi S, Kawano Y, Fukagawa M. Putative role of asymmetric dimethylarginine in microvascular disease of kidney and heart in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2008;21:650-6.
12. Tokudome T, Kishimoto I, Horio T, Arai Y, Schwenke DO, Hino J, Okano I, Kawano Y, Kohno M, Miyazato M, Nakao K, Kangawa K. Regulator of G-protein signaling subtype 4 mediates antihypertrophic effect of locally secreted natriuretic peptides in the heart. *Circulation*. 2008;117:2329-39.
13. Kawano Y, Horio T, Matayoshi T, Kamide K. Masked hypertension: subtypes and target organ damage. *Clin Exp Hypertens*. 2008;30:289-96.
14. Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y. Pulmonary venous flow and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *J Hypertens*. 2008;26:798-805.
15. Niizuma S, Takiuchi S, Okada S, Horio T, Kamide K, Nakata H, Yoshihara F, Nakamura S, Kawano Y, Nakahama H, Iwanaga Y, Nakatani S. Decreased coronary flow reserve in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:2324-8.
16. Nishida H, Horio T, Suzuki Y, Iwashima Y, Kamide K, Kangawa K, Kawano Y. Plasma adrenomedullin as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk patients: comparison with C-reactive protein and adiponectin. *Peptides*. 2008;29:599-605.
17. Matayoshi T, Kato T, Nakahama H, Nakata H, Yoshihara F, Kamide K, Horio T, Nakamura S, Kawano Y. Brain natriuretic peptide in hemodialysis patients: predictive value for hemodynamic change during hemodialysis and cardiac function. *Am J Nephrol*. 2008;28:122-7.
18. Arima H, Kubo M, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Hata J, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y: High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease in a general population of Japanese: the Hisayama study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1385-91.
19. Kawaguchi A, Yonemoto K, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Yanagawa T, Truong YK: Application of functional ANOVA models for hazard regression to the Hisayama data. *Stat Med* 2008;27:3515-27.
20. Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, Ueshima H, Ohta T, Yamashita S, Gotoda T, Kiyohara Y, Hayashi T, Kobayashi J, Shimamoto K, Bujo H, Ishibashi S, Shirai K, Oikawa S, Saito Y, Yamada N: Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J Atheroscler Thromb* 2008;15:116-21.
21. Maebuchi D, Arima H, Ninomiya T, Yonemoto K, Kubo M, Doi Y, Tanizaki Y, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y: Arterial stiffness and QT interval prolongation in a general population: the Hisayama Study. *Hypertens Res* 2008;31:1339-45.
22. Kadowaki S, Okamura T, Hozawa A, Kadowaki T, Murakami Y, Nakamura K, Saitoh S, Nakamura

- Y, Akasaka T, Kita Y, Ueshima H. relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all cause mortality in a representative sample off the Japanese population. NIPPON DATA80. *Diabetologia* 2008;51:575-82.
23. Miyazaki Y, Akasaka H, Ohnishi H, Saitoh S, DeFRONZO RA, Shimamoto K. Differences in insulin action and secretion, plasma lipids and blood pressure levels between impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in Japanese subjects. *Hypertens Res.* 2008;31:1357-63.
 24. Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Mitsumata K, Chiba M, Frugen M, Mori M, Shimamoto K. Incidence of hypertension in individuals with abdominal obesity in rural Japanese population: The Tanno and Sobetsu study. *Hypertens Res.* 2008;31:1385-90.
 25. Yoneyama S, Miura K, Itai k, Yoshita K, Nagaoka H, Shinmura T, Okayama A, Sakata K, Saitoh S, Ueshima H, Elliott P, Stamler J the INTERMAP Research Group. Dietary intake and urinary excretion of selenium in the Japanese adult population: the INTERMAP study Japan. *European J of Clinical Nutrition.* 2008;62,1187-93.
 26. Nagaoka I, Shimizu W, Itoh H, Yamamoto S, Sakaguchi T, Oka Y, Tsuji K, Ashihara T, Ito M, Yoshida H, Ohno S, Makiyama T, Miyamoto Y et al. Mutation site dependent variability of cardiac events in Japanese LQT2 form of congenital long-QT syndrome. *Circ J.* 2008;72:694-9.
 27. Sakaguchi T, Shimizu W, Itoh H, Noda T, Miyamoto Y, Nagaoka I, Oka Y, Ashihara T, Ito M, Tsuji K, et al. Age- and genotype-specific triggers for life-threatening arrhythmia in the genotyped long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:794-9.
 28. Nakayama M, Kudoh T, Kaikita K, Yoshimura M, Oshima S, Miyamoto Y, Takeya M, Ogawa H. Class A macrophage scavenger receptor gene expression levels in peripheral blood mononuclear cells specifically increase in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis.* 2008;198:426-33.
 29. Yang J, Kamide K, Kokubo Y, Tomoike H, Miyata T, Kawano Y, et al. Associations of hypertension and its complications with variations in the xanthine dehydrogenase gene. *Hypertens Res.* 2008;31:931-40.
 30. Umesawa M, Iso H, Ishihara J, Saito I, Kokubo Y, Inoue M, Tsugane S. Dietary calcium intake and risks of stroke, its subtypes, and coronary heart disease in Japanese: the JPHC Study Cohort I. *Stroke.* 2008;39:2449-56.
 31. Ishihara J, Iso H, Inoue M, Iwasaki M, Okada K, Kita Y, Kokubo Y, Okayama A, Tsugane S. Intake of folate, vitamin B6 and vitamin B12 and the risk of CHD: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Cohort I. *J Am Coll Nutr.* 2008;27:127-36.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
吉政 康直	研究の総括 研究企画立案	京都大学大学院医学研究科 昭和60年卒 医学博士 内科学	国立循環器病センター 内分泌代謝学(動脈硬化代謝内科部門)	部長
河野 雄平	高血圧合併糖尿病と循環器コホート研究	九州大学医学部 昭和49年卒 医学博士 内科学	国立循環器病センター 高血圧、腎臓病学(内科高血圧・腎臓病部門)	部長
清原 裕	久山研究における糖尿病と循環器コホート研究	ソビエト連邦ロストフ国立医科大学 昭和52年卒 医学博士 内科・老年医学	九州大学医学研究院環境医学 内科学・老年医学	教授
斎藤 重幸	端野壮警町における糖尿病と循環器コホート研究	札幌医科大学 昭和60年卒 医学博士 内科・循環器病学	札幌医科大学内科学第2講座	講師
宮本 恵宏	糖尿病およびメタボリックシンドロームの循環器疾患の病態に関する解析	京都大学大学院医学研究科 平成9年卒 医学博士 内分泌代謝学	国立循環器病センター 内分泌代謝学・臨床試験(臨床研究開発部・動脈硬化代謝内科部門)	医長
小久保喜弘	多施設プールデータにおける糖尿病と循環器コホート研究	東京医科歯科大学大学院 平成12年卒 医学博士 疫学一般	国立循環器病センター 循環器疫学(予防検診部)	医長

研究課題：2型糖尿病患者のQOL、血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究
課題番号：H19 - 循環器等(生習)一般-022
主任研究者：筑波大学大学院人間総合科学研究科 内分泌代謝・糖尿病内科 教授
山田 信博

1. 本年度の研究成果

「2型糖尿病患者のQOL、血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究(Japan Diabetes Complications Study; JDCS)」は、欧米以外の2型糖尿病患者を対象にした初めての大規模臨床介入研究である。1996年4月に開始されたJDCSは、全国の糖尿病専門施設59ヶ所が協力して登録患者約2033名を追跡し、まもなく12年を迎える。本研究は、わが国の2型糖尿病患者の現状、特に細小血管合併症(網膜症、腎症、神経障害)ならびに大血管合併症(虚血性心疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症)の発症率およびリスクファクターを明らかにすると共に、生活指導を含む治療介入効果を検討することを目的として行われてきた。一方、データベースを最大限に活用して、臨床ならびに公衆衛生上、有用なエビデンスを得るために多くの中間解析が同時並行で進められている。

本研究の以前の成果の一つとして、現行のメタボリックシンドローム診断基準が、糖尿病患者の心血管合併症予測には有用でないことが示され、世界的な糖尿病コホート研究であるUKPDSによっても追試確認されていた。今年度は解析をさらに深化し、現在、特定健診などで汎用されているウエスト周囲径が、単独では糖尿病患者においては有意な心血管合併症の予測因子になっていなかったこと、しかし、閾値を現在の男性85cm女性90cmに代えて、それぞれ90cm, 80cmとした上で必須項目とせず、高血圧(130/85 mmHg)と脂質異常症(TG \geq 150 mg/dlまたはHDL-C $<$ 40 mg/dl)と合わせたもののうち、2つを満たした場合は、大血管合併症発症リスクが有意に上昇していたことを報告した。これは現行のメタボリックシンドローム診断基準に代わる日本人2型糖尿病患者における新たなリスク評価基準として使える可能性が高い。

2. 前年度までの研究成果

- 1) 登録者の四分位断面解析の結果、登録者が高齢になり糖尿病罹病期間が長引くにつれて、内因性インスリン分泌能が低下し、インスリン療法者の割合が増加することなど、日本人糖尿病患者の病態の特徴が示唆された。
- 2) 日本人糖尿病患者におけるメタボリックシンドロームの合併率はこれまで知られていなかったが、本研究において始めておよそ半数の患者に同シンドロームが見られ、インスリン抵抗性との関連も示された。
- 3) 欧米人以外の糖尿病患者にメタボリックシンドロームを合併した際の影響は明らかでなかった。本研究の検討により、既存の診断基準によりメタボリックシンドロームを診断しても、日本人糖尿病患者の心血管合併症の発症予測にはそれほど有用でないことが明らかになった。
- 4) 日本人男性糖尿病患者においては、欧米人患者と比較して、高トリグリセリド血症が、相対的に重要な心血管リスクファクターであることが示された。
- 5) 生活習慣介入群と対照の従来治療(一般の外来診療)群との比較では、2年目か5年目までの間、前者が後者より有意に良好な血糖コントロールを示していたが、その後両群の有意差は消失し現在に至っている。
- 6) 両群間の主要な心血管リスクファクターには有意差がなかったにも関わらず、介入群では、対照群と比較して有意な脳血管障害発症率の低下が認められた。現在それに関与した因子の統計学的解析を進めており、古典的な心血管リスクファクターとは独立した生活習慣介入に関連した因子の関与が想定されている。
- 7) 生活習慣介入の効果をこれほどの大規模・長期で検証した研究は、世界でも例がなく海外のmeta-analysis論文に採用されるなど、国際的注目されている。

- 8) JDCS 登録者における虚血性心疾患の発症率は、脳血管障害の発症率を超えており、日本人一般人口と逆でむしろ欧米型に近いことが明らかになった。
- 9) 糖尿病腎症についても同様に、血糖コントロールとの強い関連性が改めて示されたほか、血圧コントロールの重要性も示された。
- 10) 日本人糖尿病患者では、摂食量と体重と血糖コントロールが必ずしも併行しておらず個人差が極めて大きいことが示された。
- 11) 糖尿病網膜症については、その新規発症率が年間約4%であり、10年前の疫学調査と比較して改善がみられないことが初めて明らかになった。またその発症に及ぼす血糖コントロールの重要性が改めて浮き彫りになった。
- 12) 日本の糖尿病患者は、欧米白人患者と比較して、比較的少ない薬物で、同等の血圧や血清脂質コントロールを達成していることが示唆された。
- 13) 日本の糖尿病患者では、欧米白人患者とは異なり、アルコール摂取はたとえ適量でも心血管疾患の抑制効果はみられないことが明らかになった。

3. 研究成果の意義および今後の発展

本研究の解析を継続することにより、日本人2型糖尿病患者と欧米人患者との多くの違いが相次いで明らかになっており、日本人のための大規模臨床データ蓄積の必要性が改めて示されている。本年度の結果にも示されているような将来の合併症リスクの予測などは臨床現場にそのまま応用することが可能な成果である。病態的特徴、合併症の発症率やリスクファクターなどが異なる以上、日本人患者の治療ガイドラインは、日本人患者のデータに基づいて造られる必要があり、JDCSはそのモデルとなりつつある。今後の継続的解析により、将来の日本の糖尿病診療に貢献する重要なエビデンスを、さらに多数生み出せるはずである。

4. 倫理面への配慮

本研究のプロトコールは、各施設の倫理委員会によって承認され、参加患者の informed consent も取得している。もとより本研究の介入内容は、生活習慣介入が主体であり、倫理的問題が生じる余地は少ないが、実際にこれまで特に問題を生じたことはない。

5. 発表論文集

- 1) Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Ishibashi S, Oikawa S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCS Group. Waist circumference as a cardiovascular and metabolic risk in Japanese patients with type 2 diabetes. **Obesity** (in press).
- 2) Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCS Group. Components of metabolic syndrome and their combinations as predictors of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. Implications for improved definition. Analysis from Japan Diabetes Complications Study (JDCS). **J Atheroscler Thromb** (in press).
- 3) Sugawara A, Saito K, Sato M, Kodama K, Sone H. Atypical and non-physiological body mass index decline in Japanese young women. **Epidemiology** (in press)
- 4) Yokoyama H, Sone H, Oishi M, Kawai K, Fukumoto M, Kobayashi M, Japan Diabetes Data Management Group. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). **Nephrol Dial Transplant** (in press)
- 5) Sato M, Kodama K, Sugawara A, Saito K, Sone H. Physical fitness during adolescence is a long-term predictor of mature and premature all-cause mortality in Japanese women - 64-year observational study. **Epidemiology** (in press)

- 6) Yokoyama H, Kawai K, Oishi M, Sone H, Japan Diabetes Data Management Group. Familial predisposition to cardiovascular risk and disease contributes to cardiovascular risk and disease interacting with other cardiovascular risk factors in diabetes-Implication for common soil (JDDM 14). **Atherosclerosis** (in press).
- 7) Yokoyama H, Oishi M, Kawai K, Sone H; on behalf of the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Reduced GFR and microalbuminuria are independently associated with prevalent cardiovascular disease in Type 2 diabetes: JDDM study 16. **Diabet Med** 2008;25:1426-1432.
- 8) Kato T, Shimano H, Yamamoto T, Ishikawa M, Kumadaki S, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Yahagi N, Nakakuki M, Hasty AH, Takeuchi Y, Kobayashi K, Takahashi A, Yatoh S, Suzuki H, Sone H, Yamada N. Palmitate impairs and eicosapentaenoate restores insulin secretion through regulation of SREBP-1c in pancreatic islets. **Diabetes** 57: 2382-2392, 2008
- 9) Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, Yamada N, Sone H, Watanabe H, Hattori Y, Ohru T, Yoshizumi M, Yokote K, Kubota K, Nomura H, Umegaki H, Iguchi A. Importance of Lipid Levels in Elderly Diabetic Individuals. **Circ J** 72: 218-225, 2008.
- 10) Sone H, Yoshimura Y, Tanaka S, Iimuro S, Ohashi Y, Ito H, Seino H, Ishibashi S, Akanuma Y, Yamada N; for the Japan Diabetes Complications Study (JDCCS) Group. Cross-sectional association between BMI, glycemic control and energy intake in Japanese patients with type 2 diabetes Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. **Diabetes Res Clin Pract** 77 Suppl1: S23-29, 2007.
- 11) Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone S, Onitake F, Suzuki E, Shimano H, Yamamoto S, Kondo K, Ohashi Y, Sone H. Meta-analysis: Effect of Aerobic Exercise Training on Serum Levels of High Density Lipoprotein Cholesterol. **Arch Intern Med** 167: 999-1008, 2007
- 12) Saito K, Sone H, Kawai K, Tanaka S, Kodama S, Shu M, Suzuki Emiko, Kondo K, Yamamoto S, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N. Risk imparted by various parameters of smoking in Japanese men with type 2 diabetes on their development of microalbuminuria: Analysis from the Tsukuba Kawai Diabetes Registry. **Diabetes Care** 30: 1286-1288, 2007.
- 13) Saito K, Yamada N, Sone H. Cigarette Smoking Is Associated With Low Glomerular Filtration Rate in Male Patients With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care** 30: e2, 2007.
- 14) Kodama S, Shu M, Saito K, Shu M, Murakami H, Tanaka K, Kuno S, Ajisaka R, Sone Y, Onitake F, Takahashi A, Shimano H, Kondo K, Yamada N, Sone H. Even low-intensity and low-volume exercise training may improve insulin resistance in the elderly. **Intern Med** 46: 1071-7, 2007.
- 15) Sone H, Tanaka S, Ohashi Y, Yamada N. Cut Points of Waist Circumference. **Diabetes Care** 29: 1189, 2006.
- 16) Sone H, Kawai K, Takagi H, Yamada N, Kobayashi M. Outcome of one-year of specialist care of patients with type 2 diabetes: a multi-center prospective survey (JDDM 2). **Intern Med.** 2006;45:589-97.
- 17) Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study (JDCCS) Group. The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions. Additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study. **Diabetes Care** 29: 145-147, 2006
- 18) Sone H, Mizuno S, Yoshimura Y, Yamazaki Y, Katayama S, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study (JDCCS) Group. Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients?—Analysis from the Japan Diabetes Complications Study—. **Diabetes Care** 28: 1463-1471, 2005.
- 19) Sone H, Mizuno S, Yamada N. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. **N Engl J Med.** 352:1925-7, 2005.
- 20) Sone H, Yamada N, Mizuno S, Ohashi Y, Ishibashi S, Yamazaki Y. Requirement for hypertension and hyperlipidemia medication in U.S. and Japanese patients with diabetes. **Am J Med** 117:711-712, 2004

- 21) Sone H, Mizuno S, Ohashi Y, Yamada N. Type 2 diabetes prevalence in Asian subjects. Response to McNeely and Boyko. **Diabetes Care** 27: 1251-1252, 2004.
- 22) Sone H, Mizuno S, Aida R, Ohashi Y, Yamada N. Alcohol Use and Diabetes Mellitus. **Ann Intern Med** 141:408-9, 2004.
- 23) Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study Group. Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. **Lancet** 363: 248-249, 2004
- 24) Sone H, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group. Still a Chance for Diabetes Education. (Reply to Clement, et al.) **Horm Metab Res** 35: 334-335, 2003.
- 25) Sone H, Yamada N et al. The long-term effects of self-management education for patients with type 2 diabetes on glycemic control. **Diabetes Care** 25:2115-2116,2002
- 26) Sone H, Yamada N et al. Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) study design, baseline analysis and three year-interim report. **Horm Metab Res** 34:509-515,2002

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
山田 信博	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究の総括	東京大学 昭和51年卒 医学博士 内科学	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 内分泌代謝・糖尿病内科	教授
森 保道	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京大学大学院 平成11年卒 医学博士 内科学	虎の門病院 内分泌代謝科	部長
松久 栄英	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	岡山大学 昭和62年卒 医学博士 内科学	大阪大学大学院 医学系研究科	助手
沖田 考平	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	大阪大学 平成2年卒医博士 内分泌代謝	大阪大学大学院 医学系研究科	助手
鈴木 進	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東北大学 昭和51年卒 医学博士 糖尿病学	大田西ノ内病院	糖尿病センター長
横手幸太郎	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	ウブサラ大学大学院 平成8年卒医学博士 内科学・代謝病学・老年医学	千葉大学医学部 附属病院	助手
佐藤 麻子	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京女子医科大学 昭和58年卒医学博士 糖尿病・循環器	東京女子医科大学 糖尿病センター	講師

曾根 博仁	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	筑波大学 平成2年卒 医学博士 内科学	お茶の水女子大学大学院人間文化研究科人間環境科学専攻食環境科学講座	准教授
渥美 義仁	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	慶應大学 昭和55年卒 医学博士 内科学	東京都済生会中央病院 内科	医長
井藤 英喜	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	京都大学 昭和45年卒 医学博士 糖尿病学	多摩北部医療センター	院長
水流添 覚	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	熊本大学 平成4年卒医学博士 内科学・糖尿病・学内分泌学	熊本大学大学院 医学薬学研究部	助教
大橋 靖雄	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京大学大学院 昭和51年卒 工学博士 疫学	東京大学大学院 医学系研究科	教授
山下 英俊	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京大学 昭和56年卒 医学博士 眼科学	山形大学医学部	教授
石橋 俊	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京大学 昭和57年卒 医学博士 内科学	自治医科大学 医学部	教授
及川 眞一	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東北大学 昭和48年卒 医学博士 内科学	日本医科大学 内科学第三	教授
片山 茂裕	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	東京大学 昭和48年卒 医学博士 内科学	埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科	教授
林 登志雄	糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究	信州大学 昭和59年卒 医学博士 老年学	名古屋大学医学部 附属病院老年科	講師

平成21年2月10日(火)

(14:40~15:19)

座長
杉崎 徹三 / 昭和大学 名誉教授

研究課題 多施設共同研究：小児・思春期（若年）発症2型糖尿病の合併症発症率の経年的全国調査

課題番号 H18－循環器等（生習）一般-050

主任研究者 東京女子医科大学糖尿病センター・教授
内潟 安子

1. 本年度の研究成果

小児・思春期発症2型糖尿病は1992年から義務化された学校検尿システムによって早期発見がなされるが、多くは無症状のために治療中断しやすく、当センターの報告によれば30歳代から重症の糖尿病性合併症が発症し、その約40%が18歳未満で2型糖尿病と診断されている特長がある。

そこで、推定発症年齢20歳未満、2006年末現在30歳未満の2型糖尿病の全国レベルのコホートを構築し、現在の治療状況とともに合併症発症状況の前向き調査を開始し、1年が経過した。選択基準は主治医の診断による2型糖尿病とし、明らかなMODYや初診後1ヶ月以内にインスリン治療を開始し継続的にインスリン治療中のGAD抗体陽性者は除外した。日本糖尿病学会会員医師あてに調査の協力を要請、返答のあった会員に同意書と登録用紙を送付、患者から文書による同意を得た。継続的な調査内容は、家族歴、臨床所見と関連検査値、治療内容、合併症の有無などである。

登録された747名のうち2年目の調査が完了した688名を本年度の対象とした。187名は小児科医34名から、501名は内科医274名から登録された。

登録時20歳未満群は349名（男/女=179/170）、診断時年齢（歳）：男/女=13.8±2.5/12.8±2.7、登録時の体重（kg）：男/女=84.1±21.8/67.5±16.2、腹囲（cm）：男/女=96.3±15.4/89.1±17.2、登録時20歳以上群は339名（男/女=153/186）、診断時年齢（歳）：男/女=16.1±3.5/15.0±3.4、登録時の体重（kg）：男/女=83.9±22.2/65.0±15.0、腹囲（cm）：男/女=95.5±17.0/83.9±14.2）であった。診断時年齢は男女とも2群間には有意差はある（男 $p=0.003$ 、女 $p=0.022$ ）が、登録時の体重、腹囲は2年目のそれぞれの群と比較しても相違はなかった。HbA1c値、血圧、総コレステロール値、中性脂肪値は登録時および2年目とも相違はなかったが、インスリン未治療者の空腹時IRI値は、登録時も2年目も登録時20歳以上群が登録時20歳未満群に比べ、男性で有意に低値であり（登録時 $p=0.014$ 、2年目 $p=0.022$ ）、女性も同じ傾向だった。

1年後の治療法は両群とも食事療法者が減少し、チアゾリジン薬服用ないし2剤服用とインスリン使用が増加した。1年後の網膜症発症・進展者は19名、腎症発症・進展者は48名であったが、発症・進展群としなかった群の2群間の臨床背景、HbA1c値を含めた臨床検査値にはいまだ相違はなかった。大血管症の新規発症者はいなかった。

まとめると、

- 1) 小児科医と内科医の協力により若年発症2型糖尿病のコホートを構築しえた。
- 2) 登録時20歳未満群が20歳以上群より登録時も2年目も空腹時IRI高値であった。
- 3) 登録時20歳未満群も登録時20歳以上群も1年後には経口薬2剤服用やインスリン使用者が漸増した。

2. 前年度までの研究成果

20歳未満推定発症でかつ2006年末30歳未満である2型糖尿病患者を対象とした若年発症2型糖尿病のコホートを内科医と小児科医の協力により設立し、登録開始したのが2006年12月1日である。2008年1月25日までに704名の登録を得た。昨年

評価委員会では、704名（内科医登録群74%、小児科医登録群26%）を用いた登録時（ペーライン時）臨床背景を報告した。

- 1) 60から70%は学校検尿で発見されているが、学校検尿がない高校生以上の年代で発見された者は内科で多く管理加療されている。
- 2) 過去BMIや現在の腹囲は内科登録男性群がぬきんでて高値であるが、小児科登録女性群の肥満体型も注目される。
- 3) HbA1c、血圧、コレステロール値は内科登録群で小児科登録群より高値であるが、2群ともHOMA-IR値が高く、上流のメタボリックシンドロームの存在が疑われる。
- 4) 内科群の6%はすでに光凝固が施行されていて、微量アルブミン尿は全体の13%にあり、大血管障害として壊疽1名、指趾切断1名いた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

小児科から内科領域にキャリアオーバーする疾患には数多くあるが、疾患自体のコントロールはもちろんのこと、その疾患に併発する合併症が生活のQOLを脅かす特質をもつ疾患となれば、小児期思春期発症2型糖尿病において他にない。進学・就職や、小児科から内科の移行による血糖コントロール不良状態が合併症の重症化をもたらす。この時期に発症した場合、その後の長い人生を合併症とともに歩まねばならない。これは大人で発症した場合よりも長い人生を合併症とともに生活することになる。また、大人と異なって若い年代のために就職がままならないことも多く、糖尿病および合併症治療に必要な経費が大人より大きな負担となる。

主任研究者内潟は2006年12月の世界糖尿病会議でinvited speakerとして、若年2型糖尿病患者の合併症状況とその予防について講演することを要請された。海外の研究は患者数の研究ばかりで、まだ合併症状況やその危険因子の解析の研究までおこなわれていない。このような状況から講演を要請されたものと考えられる。

このような背景を踏まえて、1糖尿病センターの実態調査ではなくて、これまで疫学調査のなされなかった若年発症2型糖尿病の発見時、初診までの治療の有無、初診時の臨床データなどの実態を全国規模で調査し、今後1年ごとに経過観察し、予後調査をすることが本研究の柱である。

小児科医から登録された患者と内科医から登録された患者の比率は約3:7であった。登録時20歳未満群と20歳以上群に分けると、どちらの群も、女性群の母親糖尿病あり率が男性群の母親糖尿病あり率より有意に高頻度、女性群にかぎって、母親糖尿病ありが父親糖尿病ありと有意に高頻度であった。体重、腹囲、HbA1c値、血圧、総コレステロール値、中性脂肪値は、登録時、2年目ともそれぞれの群と比較しても相違はなかったが、20歳を超えると、空腹時IRI値がだんだん低値になるのが明らかになった。そして、食事療法者が減少し、チアゾリジン薬や2剤服用やインスリン治療者が漸増していたことより、20歳未満では血中IRIの分泌を亢進させて糖代謝を保持しようとしているのであるが20歳を超えてくるとIRI分泌が追いつけなくて血糖コントロールが悪化、たぶん脂質代謝も悪化してくると考えられる。今後、コホートの継続によって、この差異が合併症などにどのように影響してくるか、興味のあるところである。

少子化の傾向に加え、糖尿病合併症をもった患者数の増加はワーキング人口の減少をきたし、その一方で医療費の増加をきたしてくることが容易に想像でき、これは国として対策を練る必要のある重大な事象であると考えられる。

本研究の成果から、学校検尿システムで発見された若年発症2型糖尿病患者にどのような支援体制が必要かの提言がなされる。

4. 倫理面への配慮

対象者本人あるいは代諾者（未成年者の場合）から文書による同意を得る。同意が得られた後、対象者の個人情報保護のために、データベースはパスワードを用いて連結可能匿名化する。このデータベースは本研究専用のコンピュータに入力し、鍵のかかるキャビネットに保管する。

以上の調査は、ヘルシンキ宣言趣旨に則り、また、疫学研究に関する倫理指針（平成14年文部科学省・厚生労働省告示第2号）を遵守し、申請者の所属する東京女子医科大学倫理委員会、さらに日本糖尿病学会の倫理委員会の審査および許可を受けるものである。すでにこのステップは終了した。

5. 発表論文集

Uchigata Y, Otani T, Takaike H, Miura J, Osawa M, Tukahara S, Kasahara T, Iwamoto Y.

Time-course in clinical feature of early-onset Japanese type 1 and type 2 diabetes; TWU hospital -base study Diab Res Clin Prac doi:10.10106/j.diares. 2008.06.21, 2008

Anstoot H-J, Andersoon B, Daneman D Danne T, Donaghe K, Kaufman F, Uchigata Y. The Global Burden of Youth Diabetes: Perspective and Potential. A charter Pediatric Diabetes 8(Supple 8):1-44, 2007

Ogawa Y, Uchigata Y. Otani T, Iwamoto Y. The proportion of Diabetes type in Japanese early-onset diabetes. Diabetes Care 30(5):e30, 2007

Uchigata Y. Iwamoto Y. Survey of dietary habits in obese patients with type 2 diabetes treated with either OHA or insulin injections in Japan. Diab Res Clin Prac 77:371-376. 2007

Morimoto A, Nishimura R. Sano K, Tajima N. For the Diabetes Epidemiology Research Group Is pubertal onset a risk factor for blindness and renal replacement therapy in childhood-onset type 1 diabetes in Japan? Diabetes Care 30(9):2338-2340, 2007

Beaufort CE, ,,,,,,,Urakami T. on Behalf of the Hvidore Study Group on childhood diabetes 2005. Continuing stability of center differences in pediatric diabetes care: Do advances in diabetes treatment improve outcome? Diabetes Care 30(9):2245-2250, 2007

Urakami T. Suzuki J, Yoshida A, Saito H, Mugishima H. Incidence of children with slowly progressive form of type 1 diabetes detected by the urine glucose screening at school in the Tokyo Metropolitan Area. Diab Res Clin Prac doi:10.10106/j.diares. 2008.01.29, 2008

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属 機 関 お け る 職 名
主任研究者 内潟安子	研究の総括 収集データの 解析	金沢大学医学部大学 院・昭和 56 年・医学 博士、理学博士・糖 尿病学	東京女子医科大学 糖尿病センター・ 若年発症糖尿病	教授
分担研究者 岩本安彦	データ収集、お よび病型判定	東京大学・昭和 46 年 ・医学博士・内分 泌代謝学	東京女子医科大学 糖尿病センター・ 内分泌代謝学	センタ ー長・主 任教授
田嶋尚子	データ収集、お よび病型判定、S election bias の検討	ピッツバーグ大学院 ・昭和 60 年卒・医学 博士・内分泌代謝学 ・疫学	東京慈恵会医科大学・糖 尿病代謝内分泌内科学 講座・糖尿病代謝内分 泌学・疫学	主任教 授
西村理明	データ収集、お よび病型判定、S election bias の検討	ピッツバーグ大学院 ・平成 10 年卒・医学 博士・内分泌代謝学 ・疫学	東京慈恵会医科大学・糖 尿病代謝内分泌内科学 講座・糖尿病代謝内分 泌学・疫学	講師
吉岡成人	北海道東北地区 のデータ収集、 および病型判定	北海道大学医学部・ 昭和 56 年卒・医学博 士・内分泌代謝学	北海道大学医学部病態 内科学講座・第二内科・ 内分泌代謝学	准教授
浦上達彦	中部地区のデー タ収集、および 病型判定	日本大学医学部・昭 和 57 年卒・医学博士 ・小児内分泌学、糖 尿病学	駿河台日本大学病院小 児科・小児内分泌学、糖 尿病学	講師
菊池信行	近畿地区のデー タ収集、および 病型判定	横浜市立大学医学部 ・昭和 61 年卒・医学 博士・小児内分泌学 ・糖尿病学	横浜市立大学附属市民 総合医療センター小児 科・小児内分泌学	准教授
武田 倬	四国中国地区の インフォームド コンセント取得 とデータ収集、 および病型判定	鳥取大学医学部・昭 和 44 年卒・内科(糖 尿病学)	鳥取県立中央病院内科 ・内分泌代謝学	院長
岡田泰助	四国中国地区の データ収集、お よび病型判定	高知医科大学・昭和 62 年卒・小児内分 泌学・糖尿病学	高知大学小児思春期医 学講座 もみの木病院小児科・小 児内分泌学	非常勤 講師・科 長
荒木栄一	九州地区のイン フォームドコン セント取得とデ ータ収集、およ び病型判定	熊本大学医学部大学 院・平成 2 年卒・医 学博士・内分泌代謝 学	熊本大学大学院医学薬 学研究部・内分泌代謝学	教授

研究課題名：健診受診者のコホート化と運動、栄養介入による生活習慣病予防

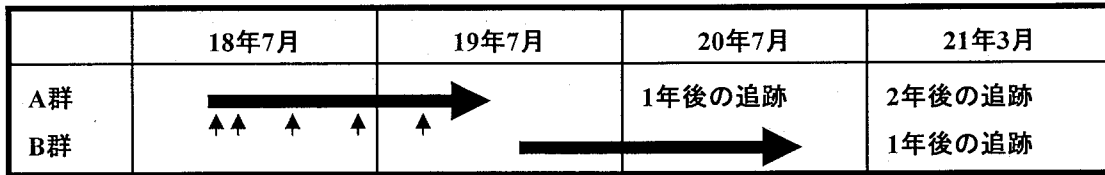
公募課題番号：H18-糖尿病等—一般-001

主任研究者：（独）国立健康・栄養研究所理事長

渡邊 昌

1. 本年度の研究成果

佐久人間ドックセンターを受診した4万5000人の中から、BMIが上位95パーセンタイルに入るもの976名を選出、この中から肥満者を400名えらび、「肥満克服プログラム」に参加を希望した350人を対象者とし平成18年から認知行動変容療法をとり入れた介入試験「SCOP」を以下のようなデザインで行っている。ベースライン時の男性116名、女性119名の参加者特性は、それぞれ53±6歳と54±6歳、体重86±12Kgと75±9Kg、BMIは30,4と31,0、内臓脂肪は159cm²と130cm²、腹囲102cmと104cmであった。



19年度7月からB群にA群と同様の介入を開始し、AB両群とも一年間の介入試験を終えた。一年間の介入プログラムを完遂したものは男性103名、女性は107名の計210名である。AB群をあわせて解析すると、体重は男性が86.4±11.8kgから79.9±10.1kgに6kgの減、女性が75.2±9.5kgから71.0±10.3kgと4kgの減であった。約半分が5%体重減少し、約4分の1が10%体重減であった。腹囲は男性が101.5±7.9から95.9±8.6cmに5cmの減、女性が103.7±8.4から99.7±9.3cmに4cmの減少であった。

食事のコントロールと運動習慣によって得られた肥満解消は血圧低下も見られ、男性では132.3±16.9mmHgから127.3±16.4mmHgへ、女性は134.0±17.1mmHgから127.2±17.3mmHgに低下した。また体重減は空腹時インスリン値、空腹時血糖値、HbA1cなどと有意な負の相関を示した。また、肥満解消とともに白血球数の減少もみられたが、白血球数は高感度CRP、空腹時インスリン、HbA1cと正相関し、肥満が炎症の誘因となっている可能性を示した。

Aグループは介入後1年の放置期間をおき、リバウンドの状態をみたが男性では平均79.1kgから80.5kgへ、女性は平均70.9kgから71.9kgへと男女とも1kg程度の増加に留まり、従来の介入後のリバウンドの報告と比較してきわめて良い結果をしめした。20年度はこれらデータを総合的にデータベース化し、各種要因を解析中である。また、肥満者240名のSNPs解析は終了し、アディポネクチンとの関連なども示唆される新所見を得た。またグレリンの新しい肥満関連SNPを発見した。

今年度7月からA群は2年目の追跡に、B群は一年目の追跡に入った。またAB群とも減量に成功しなかった者について要因を分析し、心理学的な分析を進める予定である。

体重減少を4分位別にして対糖能の改善や脂質の改善を次表に要約する。

体重減少 4分位	空腹時血糖		30分血糖		60分血糖		120分血糖		HbA1c		insulin前		insulin30分	
	mean	sd	mean	sd	mean	sd	mean	sd	mean	sd	mean	sd	mean	sd
男1	118	18	189	35	198	59	149	62	5.9	1.0	11.5	6.5	58.9	39.7
2	111	19	165	26	175	49	143	43	5.9	1.1	9.3	5.2	56.8	40.6
3	102	14	165	28	164	48	130	36	5.5	0.5	6.3	5.0	49.2	27.1
4	100	11	164	25	175	39	122	31	5.5	0.3	4.9	3.2	36.1	41.0
女1	111	22	172	38	166	46	136	36	5.9	0.7	12.5	9.1	75.3	51.2
2	111	20	174	24	183	49	152	41	6.0	1.1	8.4	3.5	49.7	21.1
3	112	31	172	50	181	72	152	78	5.9	1.2	7.2	5.6	39.4	21.1
4	99	11	151	21	148	33	115	18	5.4	0.4	6.9	3.0	47.4	24.0

体重減少 4分位	体重		BMI		体脂肪		総コレ		HDL		LDL		中性脂肪	
	mean	sd	mean	sd	mean	sd	mean	sd	mean	sd	mean	sd	mean	sd
男1	83.4	7.1	30.1	1.4	29.7	3.1	201	27	49	13	127	23	159	67
2	82.1	8.0	28.9	2.1	27.2	3.7	194	28	49	9	118	27	168	99
3	81.1	10.3	28.5	3.1	25.7	5.1	188	34	52	13	117	33	112	51
4	75.7	13.0	26.6	4.1	21.5	6.3	181	31	59	13	105	30	86	47
女1	77.4	9.7	31.1	2.7	41.2	4.8	208	25	59	15	128	24	120	65
2	72.6	7.1	30.7	2.9	40.4	5.5	207	34	54	11	130	27	132	61
3	67.0	7.5	28.2	2.8	36.7	5.0	209	31	59	13	127	29	105	34
4	69.2	12.7	28.7	3.8	36.1	8.2	204	24	62	12	122	24	100	54

2. 前年度までの研究成果

ドック受診者から肥満者を240名選出し、平成18年から行動変容理論に基づいた介入研究を継続して行った。今回の対象者はベースライン健診で高血圧は69.6と68.6%、高脂血症は62と45%、糖尿病は男女とも40%であったが本人の病識のないものが多かった。過去に体重減少を試みて成功してもリバウンドして参加したものもいた。

ベースライン調査として生活習慣、食事調査、運動量調査、基礎代謝量解析(ダグラスバックと2重標識水法)、身体指標・生化学指標・遺伝子多型解析などバイオマーカーをとり入れた調査を終了し論文発表した(1-8)。

一年の介入を終えたA群は、体重減少は約半分が5%、約4分の1が10%体重減であった。19年度はB群に介入しほぼ同様の結果を得た。ドロップアウトは20名強で12%である。本研究は性格や遺伝多型も同時に分析し、できるだけ生体指標を取り入れてテイラーメイド栄養介入を目指している。

ベースライン調査と同様の検査を毎年一回行っている。身体計測、食事歴、生活歴、耐糖能試験を

おこなった。18年度にベースライン調査として生活習慣、食事調査、運動量調査、基礎代謝量解析（ダグラスバックと2重標識水法）、身体指標・生化学指標・腹部CT、NEO-FFIによる性格調査、肥満に関連した遺伝子多型解析などバイオマーカーをとりいれた調査を終了した。

3. 研究成果の意義および今後の発展

ランダム化後7月から介入をはじめ、12ヶ月後に平均5 kgの体重減をえて、自覚症状や薬剤効果も改善を示すものが多かった。この結果は平成20年度から始まった特別健診における個別指導によってMSを解消するのはよほど栄養・運動指導を工夫せねば達成は難しいことを示唆する。体重減の得られない要因を分析し、どのように指導すれば目標に近づけるのか明らかにすることでさらに効果的にMSおよびそれにつづく生活習慣病の一次予防の方法が提唱できる。

国際的に糖尿病合併症の発生を予防するために大規模臨床試験が行われ、中間解析では薬剤の強化療法より食事と運動による生活習慣の改善のほうが効果的という結果が得られている。よくデザインされた介入研究によって食事と運動による肥満解消がインスリン抵抗性、あるいは耐糖能を改善することを示せたことは大きい。また人材開発やチーム医療の連携方法も検討できた。

メタボリックシンドローム（MS）、糖尿病の増加にともない、将来の合併症治療まで含めると膨大な医療費が必要となる。一次予防の方法と効果を確認することは緊急の課題である。日本に急増している2型糖尿病の背景にMSの増加があり、内臓肥満減少が効果的予防と思われるが、糖尿病域にはいった高血糖症患者にも食事と運動による介入がどれだけ効果的かエビデンスがない。本研究により食事と運動によるMSおよびそれに続く糖尿病、高脂血症、高血圧を予防する要因についてエビデンスがだせる。

本研究は疫学デザインを検討し、母集団の特性をはっきりさせたコホートから対象者をえらび管理栄養士と運動指導士をふくめた専門家グループにより食事と運動による介入を徹底しておこない、MSあるいは高血糖症等の改善効果を数量化しようという点に特色があり、今後、遺伝子解析結果も併用して生活習慣の改善にテイラーメイドニュートリションあるいはテイラーメイドプリベンションの可能性を検討できる。

4. 倫理面への配慮

対象者によびかけの時点でそこに至った経緯を説明し、各自に計画について十分に説明、書面による参加意思を確認した。発表形式についても説明、了承を得た。計画は国立健康・栄養研究所の倫理委員会および佐久総合病院倫理委員会の審査・承認を受けた。SNP解析については国立健康・栄養研究所の倫理委員会DNA遺伝子組み替え倫理委員会の承認をうけた。個人データの取り扱いについては疫学研究の倫理指針を遵守するように担当者会議で徹底を図った。臨床介入試験としてUMINに登録済み。

5. 発表論文集

1. Watanabe S, Morioka M. Necessity of obesity control for preventing life-style related disease. Anti-Aging Med 4:74-75, 2007

2. Watanabe S, Morita A, Aiba N, et al. Study design of the Saku Control Obesity Program (SCOP). *Anti-Aging Med* 4:70-73, 2007
3. Morita A, Ohmori Y, Watanabe S, et al. Anthropometric and clinical findings in obese Japanese. *Anti-Aging Med* 5:13-16, 2008
4. Aiba N, Watanabe S, Morita A, et al. Nutritional education and exercise treatment based on cognitive behavioral treatment in the Saku Control Obesity Program (SCOP). *Anti-Aging Med* 5:39-45, 2008
5. Ohmori Y, Suzuki N, Watanabe S, et al. Association of personality (NEO-five factor inventory) with eating behaviors and physical activity levels in obese subjects in the Saku Control Obesity Program (SCOP). *Anti-Aging Med* 5:43-50, 2008
6. Miyachi M, Ohmori Y, Watanabe S, et al. The use of a uniaxial accelerometer to assess physical activity-related energy expenditure in obese men and women. *Anti-Aging Med* 5:1-5, 2008
7. Tanaka S, Ohkawara K, Watanabe S, et al. Accuracy of predictive equations for basal metabolic rate and contribution of abdominal fat distribution to basal metabolic rate in obese Japanese people. *Anti-Aging Med* 5:17-21, 2008
8. Yamada K, Takezawa J, Watanabe S, et al. DNA polymorphism of obese people in Saku Control Obesity Program (SCOP). *Anti-Aging Med* 4:63-69, 2007
9. Melby M, Utsugi M, Miyoshi M, Watanabe S. Overview of nutrition reference and dietary recommendations in Japan: application to nutrition policy in Asian countries. *Asia Pacific J Clin Nutr* 17:394-398, 2008
10. Watanabe S. Obesity and the risk of lifestyle related diseases. ILSI, in press

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
渡邊 昌	研究総括	慶応義塾大学院1970・医博 疫学・栄養学	国立健康・栄養研究所栄養疫学	理事長
盛岡正博	コホート調査	京都大学1965・内科	佐久総合病院 予防医学	副院長・人間ドックセンター長
野田光彦	背景因子の解明	東京大学1984・工修 内科	国立国際医療センター 糖尿病	部長
佐々木敏	食事調査と食事の介入	ルベン大学院1994・医博・ 疫学	国立健康・栄養研究所栄養疫学	プログラマー
宮地元彦	運動指導	鹿屋体育大院1990・博士 (体育科学)	国立健康・栄養研究所運動生理学	プロジェクトリーダー

研究課題 動機付けの差による生活習慣における行動変容の継続性に関する研究
 歩数確保による運動習慣の形成及び継続性に向けた新たなインセンティブ構築の提案

課題番号 H18-糖尿病等-一般-002

主任研究者 名古屋学芸大学 学長
 井形昭弘

1. 本年度の研究成果

この度の研究は平成18年度より、ウォーキングの継続性、歩数の増大等に向けた社会貢献を動機付けとした新たなインセンティブの仕組み「ウォーキングマイレージ」の有効性、実用性を評価する目的で開始した。具体的には、企業の従業員或いは住民に歩数計を携帯して頂き、PCやコンバータなどを通じて1週間単位で歩数データを送信してもらい、1年間の歩数を決められた基準でポイント換算し、ポイントに応じて参加企業、市町村が社会貢献（寄付等）を行うスキームの評価検証である。これまでの研究成果（第二項参照）をもとに本年度は下記の内容項目について具体的に検討し、研究を進捗させた。

(1) 新たなフィールドでの実証試験の実施とその評価

① 日本通運健康保険組合、宇部興産におけるランダム割付比較介入試験

試験は「社会貢献」を実施する群（以下、社会貢献群）と実施しない群（以下、対照群）の二群を比較するランダム割付比較介入試験である。日本通運健康保険組合、宇部興産グループに属する従業員をそれぞれ二群に分け、前期（6ヶ月）が終了後、群を入れ替えて後期（6ヶ月）を行うクロスオーバーデザインとした。

平成19年11月1日より日本通運健康保険組合1009名、宇部興産331名でスタートし、平成20年4月30日に前期が、同年10月31日に後期の全日程が終了した。前期の参加継続率は下記の通りであった。

	社会貢献群	対照群
日本通運健康保険組合	87.6%	88.5%
宇部興産グループ	97.5%	96.2%

有効性、実用性評価の為、次の内容について詳細に検討し、成果発表会で報告する。

(a) ウォーキングマイレージの有効性、実用性の評価・検討

ウォーキングへの動機付け、継続性、歩数の増大等

(b) ウォーキングによる歩数確保が健康診断データに与える影響についての評価・検討

(c) ウォーキングによる歩数確保が健康行動に与える影響についての評価・検討

なお、評価検討するに当っては下記のデータを用いる。

- ・歩数データ（平成19年11月1日～平成20年10月31日）
- ・健康診断データ（平成19年度、平成20年度の実施分）
- ・生活習慣アンケート（開始前後、中間段階の3回分）

*但し、必要に応じてレセプトデータを使用する。

② 神戸市におけるウォーキングマイレージ有効性評価試験の実施とその評価

本試験は一群による前後比較試験で、研究期間は1年間とする。平成19年12月1日より神戸市の住民2112名でスタートし平成20年11月30日で全日程が終了した。有効性、実用性の評価の為、次の内容について詳細に検討し、成果発表会で報告する。

(a) ウォーキングマイレージの有効性、実用性の検討

ウォーキングへの動機付け、継続性、歩数の増大等

(b) ウォーキングによる歩数確保が健康行動に与える影響についての検討

なお、評価検討するに当たっては下記のデータを用いる。

- ・歩数データ(平成19年12月1日～平成20年11月30日)
- ・生活習慣アンケート(開始前後、中間段階の3回分)

③ 病院に通院する糖尿病患者での一群による非盲検試験

本試験は非盲検試験(一群)である。研究期間は平成20年12月16日から平成21年7月31日までで、登録期間1ヶ月、追跡期間6ヶ月とする。朝日生命成人病研究所附属病院に通院する糖尿病患者20名を目標に、募集・登録・試験を進めている。

有効性評価については、主要評価項目を歩数及び脱落率とし、副次評価項目については、体重、血糖値、HbA1c、グリコアルブミン、及び生活習慣アンケート結果とする。なお、成果発表会ではその進捗経過について報告する。

(2) 一步の健康効果の医療費シミュレーションモデルの完成に向けての検討

一步の健康効果を定量的に評価することにより、暫定的に糖尿病を対象疾患とした医療費シミュレーションモデルを策定した。このモデルについては、実証試験で得られたデータを検証しつつ、これによっても各種数値の補正を行ない、完成モデルを策定する予定で進める。

併せて、ウォーキングマイレージを導入する際の各種デバイス、運用費、社会貢献費等の導入運営コストを算出し、一步の健康効果と対比させながらウォーキングマイレージの社会的な成果について検討し、その概要を成果発表会で報告する。

2. 前年度までの研究成果

(1) エーザイにおけるウォーキングマイレージの有効性、実用性に関する評価

エーザイでの「Feasibility Study」で、次のシステム(基盤整備)や様々な知見を得た。

- ① 歩数データ取り込みのための情報の基盤整備
- ② ウォーキングマイレージの参加者の特性及び歩数の特徴
- ④ ウォーキングの継続性に向けた仕組みの構築
- ⑤ ウォーキングによる健康診断データに与える影響
- ⑥ ウォーキングによる健康行動に与える影響

(2) 新たな実証実験モデルのための試験実施体制の整備(Intervention Study)

上記の経験をもとに本格的にウォーキングマイレージの有効性、実用性を評価するための実証試験の準備ができた。

- ① 日本通運健康保険組合、宇部興産におけるランダム化割付比較介入試験
- ② 神戸市におけるウォーキングマイレージの有効性評価試験

(地域におけるFeasibility Study)

(3) 一步の健康効果の医療費シミュレーションモデルの策定

糖尿病の発症、脳卒中、虚血性心疾患、透析の発症およびそれによる死亡モデルを一定の条件下において作成し、これらの事象に対する一步のリスク減少率と、糖尿病・血管合併症関連医療費のデータから、10000歩の歩行が約5円の医療費の適正化をもたらすという推計を得た。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

(1) ウォーキングの継続性に一定の評価

平成19年度のエーザイでのパイロットスタディの継続率89.5%(1ヵ年)と同様に、日本通運健康保険組合、宇部興産グループ共に継続率は高い。これがウォーキングマイレージ実施によるものかどうか等、詳細に分析する必要があるが、一定の評価は期待できる。

したがって、現在進めている糖尿病患者を対象とした試験においても、継続性が担保できれば、この度の研究成果は医療費、QOL等の直接的な成果に加え、社会経済的な成果は計り知れない。

(2) 一步の健康効果の医療費シミュレーションモデルの完成に向けて

一步の健康効果を定量的に評価することにより、暫定的に糖尿病を対象疾患とした医療費シミュレーションモデルを策定した。今後は、その完成度を高めると共に、①これまでの医療費ベースでの評価に加え、疾病発症の遅延、健康寿命の延伸、要介護者の減少や要介護期間の短縮、及び労働生産性等の項目について整理分類し、②また、対象疾患を糖尿病をはじめ生活習慣病に広げ、その効果を定量的に評価するシミュレーションモデルの体系化を目指す。

すなわち、「一步の健康価値」を新たな健康指標として国内外に発信、定着させていく。

4. 倫理面への配慮

調査参加者に対し、研究の趣旨、方法、参加の有無による不利益のないことをあらかじめ説明し、参加者の自由意志によっていつでも中止できることを文書で保証した後、文書による自著の同意書を得て試験を実施した。今後も同様にこれらを行う。

データは個人の特定ができない形式で取得し、保管すると共に集団における解析結果として発表する。

5. 発表論文集

(1) 野田光彦：糖尿病の予防－叱咤激励からインセンティブの時代へ。「糖尿病診療実戦ロードマップ」(野田光彦 編集) 南江堂、東京、161-167, 2007.

(2) 野田光彦：健診結果の生かし方。「新 健康診断と検査がわかる本 健康診断と検査結果を生かす」(矢富裕、野田光彦 編著) 時事通信社、東京、8-9, 2008.

※国際協力医学研究振興財団の糖尿病戦略等研究推進事業として、下記の成果発表会を予定している。

日 時：平成21年2月24日(火) 13:00~17:00

場 所：東京・大手町・経団連会館 9階 クリスタルルーム

テーマ：糖尿病等生活習慣病の改善予防に向けた新たな提案—手法の開発とその普及

講 師：井形昭弘(名古屋学芸大学)、野田光彦(国立国際医療センター)、

田中 滋(慶應義塾大学)、佐々木敏(東京大学) 他

6. 研究組織

①研究者名	②分担する 研究項目	③最終卒業学校・卒業年次 ・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の 専門（研究実施場所）	⑤所属機関における 職名
井形 昭弘	総 括	東京大学医学部 昭和 29 年卒業 医学博士、健康科学	名古屋学芸大学 内科、健康科学 医療情報	学長
野田 光彦	総括補佐	東京大学医学部 昭和 59 年卒業、工学修士 代謝内分科学	国立国際医療センター 内科、糖尿病	糖尿病・代謝症候群 診療部長
田中 滋	総合政策	慶應義塾大学商学部 昭和 46 年卒業 商学修士、経済学修士 経営学	慶應義塾大学 医療経済、医療政策	大学院経営管理 研究科 教授
佐々木 敏	総合計画、 分析・評価	大阪大学医学部 平成元年卒業 医学博士、社会予防疫学	東京大学大学院 医学系研究科 公共健康医学専攻	疫学保健学講座 社会予防疫学分野 教授
足達 淑子	動機付け、行動 変容の企画開発	東京医科歯科大学医学部 昭和 50 年卒業 医学博士、行動医学	(財)日本予防医学協会 行動医学、公衆衛生	理事
松崎 道男	企画普及方策の 開発	横浜市立大学医学部 昭和 56 年卒業 医学博士、輸血医学	松崎内科クリニック 血液内科、輸血医学	院長
石田 浩之	データ収集・評価 動機付け	慶應義塾大学医学部 昭和 62 年卒業 医学博士、スポーツ医学	慶應義塾大学病院 内科、スポーツ医学	スポーツクリニック ・内科
加納 則夫	データ収集・評価	岐阜薬科大学 昭和 48 年卒業 薬学士、品質保証	エーザイ株式会社 信頼性保証、環境安全	常務執行役
本田 律子	データ収集・評価	東京大学医学部 昭和 58 年卒業 医学博士、代謝内分科学	国立国際医療センター 内科、糖尿病	糖尿病・代謝症候群 診療部 医長
北里 博仁	データ収集・評価	秋田大学医学部 平成 8 年卒業 医学士、理学士、代謝内分科学	朝日生命成人病研究所 内科、糖尿病	主任研究員、医長
奥田 昌之	データ収集・評価	山口大学医学部 昭和 63 年卒業 医学博士、環境医学	山口大学 産業医学、環境医学 公衆衛生	大学院理工学 研究科 教授
福島 光夫	データ収集・評価	京都大学大学院 医学研究科博士課程 平成 6 年卒業 医学博士、糖尿病学	先端医療振興財団 糖尿病学、内科学	主任研究員

平成21年2月10日(火)

(15:24~16:16)

座長
清野 裕 / 関西電力病院 院長

研究課題 糖尿病における失明、歯周病、腎症、大血管合併症などの実態把握と
その治療に関するデータベース構築による大規模前向き研究
課題番号 H18-糖尿病等-一般-003
主任研究者 (所属施設・部署・職名) 富山大学 副学長・理事・病院長
(氏名) 小林 正

1. 本年度の研究成果

本研究は糖尿病患者1万症例のデータベース構築には追跡情報を含め、出来るだけこれからの大規模前向きのコホート研究などの標準的なものになるように、日本糖尿病学会、日本腎臓学会、日本糖尿病眼学会、日本歯周病学会の4学会の専門家の総力をあげて、ベストとなるプロトコルを構築し、現在の日本で大きな問題となっている糖尿病の実態の調査、及び治療のあり方に十分な資料となるデータの収集を行なうことを主眼としている。対照となる患者は十分な検査が行なえる大学病院、基幹病院が主となるが、一部、糖尿病患者の多い診療所なども含み、また歯周病に関しては、歯科の存在する施設で、追跡することになる。失明の原因となる網膜症の追跡には、眼底4方向の写真も含み、国際的にも通用するデータの収集を行なう。

1) 倫理委員会の審議を経たプロトコルに沿って、以下のような内容で研究を開始され、患者登録を行っている。

次のような患者を研究対象者とすることになった。

①全国大学病院、基幹病院および診療所にて治療を受けている40歳以上の糖尿病患者とする。

②大血管合併症に関しては、すでに大血管合併症を有する患者をも組み入れ、除外対象としない。大血管合併症の有しない患者とともに、大血管症の合併症(例えば心筋梗塞や脳梗塞など)を有する患者も組み入れ、1次予防と2次予防についての検討を行なう。すなわち、End point(+)およびEnd point(-)群を各々前向きに再発予防群および発症予防群としてフォローアップする。End pointについては前項に規定する。

③糖尿病増殖網膜症に進展している症例を除く。

2) 患者登録に関して種々検討の結果、これまでの腎臓学会の登録に関するアンケートなどを考慮すると、300施設が最低限必要となるであろう事(300施設 x 40症例 = 12,000症例)が想定された。糖尿病学会及び腎臓学会の指導医などに、平成19年6月に本プロトコルを送付し、アンケート調査を行った結果、合計12,303例の登録が可能と判明した。

3) エンド・ポイントの設定

次に示す状態をend pointとするhistorically prospective studyを行なう。

腎症：アルブミン尿の出現(尿中アルブミン/クレアチニン比が30mg/g

Cr以上)、顕性蛋白尿の出現(尿中アルブミン/クレアチニン比が300mg/gCr以上)、血清クレアチニン値の2倍化の上昇、透析導入。

網膜症：光凝固の施行は施設によってタイミングは異なるので、新生血管の発生、即ち、単純網膜症から増殖網膜症への進展および失明(光覚弁なし)をend pointとする。光凝固、硝子体手術はsubとする。

神経障害：アキレス腱反射の消失も考えられるが、早期にも出現するので末梢神経障害を伴うことによる下肢切断以外は特に設定しないか、神経因性潰瘍(neuropathic ulcer)などは入れる。

大血管障害：虚血性心疾患(心筋梗塞、狭心症、PCI,CABGなど)、脳血管性害(脳梗塞、脳出血、TIAなど)、心不全、ASO,下肢切断。

カテゴリーA:心筋梗塞・脳血管障害による死亡。

カテゴリーB:非致死性の狭心症・心筋梗塞・脳血管障害、ASO,冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈再建術、下肢切断。

歯周病の真のエンドポイント：歯の喪失（現在歯数、喪失歯数）、歯周炎罹患・進行による全身の QOL などの低下。代理エンドポイント：CPI、AL コードの変化（プロービングポケットデプス、アタッチメントレベル）、歯肉出血（プロービング時の歯肉出血）、歯肉腫脹、歯槽骨吸収。

4) 追跡項目については、アンケートの結果、可及的に入力を容易に出来るように簡素化することにした。また、他のこの種の疫学研究の入力項目の標準となるようなものを完成した。

5) 全国の主な施設にプロトコールを送付し、施設の倫理委員会を通過し、当研究に参加を表明した施設は全部で384施設であり、平成19年12月初旬の仮登録で3290症例であった。種々の疫学研究が行われており、全体に登録が遅れ気味であるので、締め切りを徐々に遅らせ、結局平成20年11月末に延期した。平成20年11月では7,596症例と増加したが、登録速度が進まないことから徒に時間が過ぎるよりもこの辺りで登録終了し、これらの患者のデータを確実にfollowする方が良いのではとの医学統計化の吉池委員ご意見があり、他の委員も賛同したので、本年11月末で新規登録は終了することになった。追跡情報及びエンドポイントの確実な入力には、ニュースレターの発行を行い、本研究の意義を強調し、また、登録患者の基礎（背景）データの纏めを、来年の学会に発表することとなった。その一部を紹介すると、4,777症例のデータでは、表1のようになり、基幹病院での糖尿病患者のプロフィールのデータを代表するものとして考えても妥当な結果を得た。喫煙歴も男性では52.1%と高くまた男性では心筋梗塞、脳血管障害の既往歴が5～6%と高く、女性では反対に低い結果を得た、

表1. JDCP 研究での 4,777 症例の登録時の患者基礎データ（平均値±標準偏差）

		全 体	男	女
症 例 数		4,777		
罹間期間		11.2 ± 8.7	11.5 ± 8.8	10.7 ± 8.4
性 別(男/女)		59.1% / 40.9%		
年 齢(歳)		60.1 ± 8.0	60.3 ± 8.2	61.9 ± 7.8
身 長(cm)		161.2 ± 9.1	166.7 ± 6.8	153.4 ± 5.7
既往最大体重(kg)		70.4 ± 13.5	74.5 ± 12.9	64.6 ± 12.1
既往最大体重時年齢(歳)		46.4 ± 13.4	45.2 ± 13.2	48.3 ± 13.4
糖尿病病型(2型/1型)		93.3% / 6.5%		
既往歴	高血圧	45.0%	43.1%	47.6%
	高脂血症	46.6%	40.7%	55.1%
	心筋梗塞	3.5%	4.9%	1.5%
	脳血管障害	5.0%	5.8%	3.8%
	その他	21.7%	22.5%	20.4%
糖尿病家族歴(あり/なし)		51.0% / 47.8%	48.2% / 50.4%	55.0% / 43.9%
飲 酒(あり/なし)		37.5% / 62.2%	54.8% / 44.7%	12.4% / 87.4%
喫 煙(あり/なし)		35.1% / 64.3%	52.1% / 47.0%	10.5% / 89.2%

2. 前年度までの研究成果

- 1) 本研究を支援する事務局、倫理委員会、試験評価委員会、進捗管理委員会、効果安全性委員会、グループ統計家などを決定した。
- 2) プロトコールの完成を目指し、エンドポイントの設定、対象患者、サンプルサイズ、追跡項目の検討などを行い、プロトコールが完成した。
- 3) 登録促進に種々の方法で工夫し、徐々に登録数が遅いながらも上昇した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

1 万例糖尿病患者，5年間のhistorically prospective studyの目的は「日本に於ける糖尿病患者の合併症発症の実態を調査し、種々の糖尿病管理・治療が合併症の発症を如何に抑制するかを、明らかにするために、掘って糖尿病治療のあり方の根拠となるデータを得、3年目で中間結果を解析し、5年でデータを取り纏め、糖尿病治療のガイドラインへの提言とすること」である。必要性及び期待される成果については下記のとおりである。

- 1) 現在の糖尿病患者の合併症の実態を明らかにし、現在の日本における医療による合併症の抑制の程度を明らかにし、糖尿病患者の標準的な病態・経過・予後の基礎的なデータを供給する。
- 2) 種々の治療や管理による合併症に対する効果を分析し、糖尿病の合併症の一次及び二次予防に対して、どのような治療が最も効果的であるかを明らかにすることにより、糖尿病治療の標準的治療となるガイドライン作成の基礎となるデータを提示する。
- 3) 各種治療の費用対効果から見た分析から、最も効果的で患者の予後や生活の質の向上に寄与する診療のあり方を明らかにし、糖尿病の管理における医療経済的観点から見た効果的治療に対する基礎データとする。

4. 倫理面への配慮

- 1) 現在の疫学研究に関する倫理指針に沿った手続きをとる必要があり、糖尿病学会の倫理委員会にて審議し、また研究者の属する大学などの倫理委員会にての審議のうえ、調査研究を始める。
- 2) 眼科、歯科などの検査などでは、通常診療の一環として行うことを、説明書に述べ、患者の時間、経済的負担の無いように注意する。
- 3) この研究に登録しなくとも患者に不利益の無いように研究者は注意する。
- 4) データベース作成にあたり、
 - a) 対象者の氏名及び対象者を決定しうる情報は収集しない。
 - b) データシートを完成後、症例番号はすべて本研究チームが作成する一連番号に変換し、データの匿名化を行い、それに基づきデータ入力を行う。(症例番号と一連番号の対照表は下記により厳重保管する)。
 - c) データシート、症例番号と一連番号の対照表及びデータファイルを入れたディスクは施錠しうるキャビネットに保管し、鍵は主任研究者が管

5. 発表論文集

1. ○小林 正，山崎勝也，松岡靖子，今井華夏：糖尿病データベースの構築. *Diabetes Journal*, 36(2):18-23, 2008.
2. ○小林 正：生活習慣病抑制に向けての戦略研究. 大阪府内科医会会誌, 17(2):157-169, 2008.
3. ○小林 正，山崎勝也，松岡靖子，今井華夏：糖尿病合併症の実態把握とその治療に関するデータベース構築による大規模前向き研究. *分子糖尿病学の進歩* 175-183, 2008.
4. ○Numata T, Miyatake N, Wada J, Makino H: Comparison of serum uric acid levels between Japanese with and without metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 80:e1-5, 2008
5. 稲垣幸司，○野口俊英：口腔ケア学会編 口腔ケア 基礎知識，永末書店，東京，第1版，239-246，247-250，2008
6. ○野口俊英：これで大丈夫！患者さんへの情報発信 歯周病と全身疾患，日本歯科評論別冊，東京，第1版，2006

6. 研究組織

①研究者名	②分担する 研究項目	③最終卒業校・ 卒業年次・学 位	④所属研究機関 及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属研究 機関にお ける職名
小林 正	プロトコールの策定, データ管理等の取り纏め	大阪大学, 昭和 42 年, 医学博士, 内科学	富山大学附属病院, 糖尿病学	院長
堀田 饒	糖尿病神経障害に関するプロトコール	名古屋大学医学部, 昭和 39 年卒, 医学博士, 内科学	労働福祉事業団中部労災病院, 糖尿病学	院長
田嶋 尚子	プロトコール策定, データ解析	慈恵医大, 昭和 54 年卒, 医学博士, 内科学	慈恵医大, 内科・糖尿病学・疫学	教授
岩本 安彦	糖尿病眼合併症のデータ解析, プロトコール策定, 倫理審査	東京大学医学部, 昭和 46 年卒, 医学博士, 内科学	東京女子医科大学糖尿病センター, 糖尿病学	所長、教授
山田 信博	心血管脳血管合併症のエンドポイント判定、プロトコール策定	東京大学医学部, 昭和 51 年卒, 医学博士, 内科学	筑波大学大学院人間総合科学研究科, 内分泌代謝・糖尿病内科学	教授
門脇 孝	プロトコール策定, データ解析	東京大学医学部, 昭和 53 年卒, 医学博士, 内科学	東京大学大学院医学系研究科 糖尿・代謝内科	教授
槇野 博史	糖尿病腎症エンドポイント判定, プロトコール策定	岡山大学医学部, 昭和 50 年卒, 医学博士, 内科学	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科, 腎・免疫・内分泌代謝内科学	教授
北野 滋彦	糖尿病網膜症エンドポイント判定, プロトコール策定	日本大学医学部, 昭和 57 年卒, 医学博士, 眼科学	東京女子医科大学糖尿病センター 眼科	教授
野口 俊英	糖尿病歯周病合併に関するプロトコール策定、エンドポイント判定	東京医科歯科大学歯学部, 昭和 44 年卒, 歯学博士, 歯周病学	愛知学院大学歯学部附属病院, 歯周病学	教授

研究課題 メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした網膜
病変解析の有効性に関する前向き調査

研究課題 H18-糖尿病等-一般-004

研究代表者 熊本大学大学院医学薬学研究部代謝内科学・教授
 荒木栄一

1. 本年度の研究成果

本研究の目的と本年度の成果

メタボリックシンドロームでは動脈硬化症を早期に診断し、高血糖、高血圧、高脂血症などを適切に管理することで、心血管イベント発症を予防することが肝要である。本研究は内科医と眼科医の協力を基盤とし、メタボリックシンドロームにおいて網膜病変解析による動脈硬化症の早期検出の有用性を検証する。さらに血圧、血糖値、脂質などの代謝因子を従来の基準より更に厳格に管理する意義を、内科眼科双方の評価法を用いて明らかとする。

本年度は、以下の内容を実施した。

(1) 平成 20 年 10 月、研究分担者とのミーティングを開催し、前年度の研究成果、研究の進捗状況の確認及び今後の方向性等を行った。

(2) 現在までの進捗状況及び研究成果

平成 20 年 11 月の時点での本登録者数は 50 名、仮登録者数 1 名、計 51 名であり、治療目標の点から無作為に分けた 4 群の内訳としては、A 群 (HbA_{1c} 5.8 %未満かつ血圧 120/80 mmHg 未満を治療目標とする) 16 名、B 群 (HbA_{1c} 5.8 %未満かつ血圧 130/80 mmHg を治療目標とする) 4 名、C 群 (HbA_{1c} 6.5 %未満かつ血圧 120/80 mmHg 未満を治療目標とする) 12 名、D 群 (HbA_{1c} 6.5 %未満かつ血圧 130/80 mmHg を治療目標とする) 11 名であった。登録時の全体の平均年齢は 59.0 歳、平均空腹時血糖値は 142.3 mg/dl、平均 HbA_{1c} は 6.2%。平均収縮時血圧 136.0 mmHg、平均拡張期血圧 81.0 mmHg であった。また眼底所見に関しては、初回観察が行えた 35 例 78 眼において、網膜症 5 例 9 眼、網膜症以外の血管変化として、静脈異常がビーズ状変化 9 例 18 眼、動脈異常が白鞘化 1 例 1 眼、動静脈交叉部異常 7 例 12 眼、反射亢進 10 例 20 眼、びまん性狭窄 6 例 12 眼、類嚢胞状黄斑浮腫 1 例 1 眼、視神経乳頭異常 5 例 10 眼であり、うち 1 例 2 眼に視野異常を認めた。

登録時及び 6 ヶ月時の各群における主なデータは以下の表の如くであった (mean ± SD) . また , A , C , D 群間において , 有意差を認めなかった .

登録時における主なデータ

	A 群 (16 名)	B 群 (4 名)	C 群 (12 名)	D 群 (11 名)
空腹時血糖値 (mg/dl)	153.1 ± 53.7	152.3 ± 38.7	131.0 ± 21.9	135.3 ± 37.1
SBP(mmHg)	136.6 ± 16.9	136.5 ± 10.2	137.1 ± 15.1	133.5 ± 19.4
DBP(mmHg)	80.3 ± 13.8	84.3 ± 9.5	80.6 ± 12.0	82.2 ± 8.7
HbA _{1c} (%)	6.3 ± 1.0	6.5 ± 0.7	6.5 ± 0.4	6.5 ± 0.6
LDL-C (mg/dl)	109.4 ± 17.3	137.0 ± 32.4	106.0 ± 36.4	119.3 ± 37.8
HDL-C (mg/dl)	56.9 ± 15.1	52.0 ± 8.8	49.5 ± 11.4	59.0 ± 18.6
TG(mg/dl)	133.1 ± 82.8	209.8 ± 174.7	131.9 ± 63.3	114.5 ± 67.9
Max IMT(mm)	0.99 ± 0.49	0.88 ± 0.07	0.98 ± 0.34	1.28 ± 0.39
安静時 R-R CV (%)	3.8 ± 1.7	2.3 ± 0.6	3.0 ± 1.1	3.0 ± 0.9
ABI-Rt	1.16 ± 0.05	1.18 ± 0.07	1.14 ± 0.08	1.13 ± 0.06
ABI-Lt	1.16 ± 0.05	1.16 ± 0.08	1.14 ± 0.1	1.12 ± 0.08
PWV-Rt(cm/分)	1237 ± 641	1273 ± 863	1310 ± 635	1546 ± 586
PWV-Lt(cm/分)	1232 ± 639	1286 ± 862	1301 ± 630	1570 ± 600
Ccr	114.6 ± 56.9	112.0 ± 1.3	95.9 ± 21.9	124.6 ± 45.9
尿中 MA(mg/gCr)	125.7 ± 256.3	14.3 ± 8.6	50.5 ± 56.5	15.6 ± 6.2

SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧, TG: 中性脂肪, Max IMT: 頸動脈中内膜最大肥厚部, Ccr: クレアチニンクリアランス, 尿中 MA: 尿中アルブミン排泄量

6 ヶ月時における主なデータ

	A 群 (6 名)	B 群 (2 名)	C 群 (9 名)	D 群 (7 名)
空腹時血糖値 (mg/dl)	126.7 ± 15.5	125.0 ± 46.7	127.4 ± 12.9	129.0 ± 35.2
SBP(mmHg)	131.8 ± 17.0	139.5 ± 7.8	128.2 ± 17.1	118.2 ± 8.7
DBP(mmHg)	79.0 ± 10.4	81.5 ± 7.8	76.9 ± 9.1	72.2 ± 7.6
HbA _{1c} (%)	6.0 ± 0.3	5.8 ± 0.4	6.3 ± 0.5	5.9 ± 0.3
LDL-C (mg/dl)	114.7 ± 31.3	131.0 ± 2.8	102.6 ± 32.9	99.6 ± 32.4
HDL-C (mg/dl)	67.7 ± 28.5	64.0 ± 28.3	51.6 ± 11.5	80.3 ± 27.9
TG(mg/dl)	121.7 ± 89.5	84.0 ± 29.7	131.0 ± 43.8	164.6 ± 152.5
Max IMT(mm)	0.99 ± 0.60	0.73 ± 0.42	0.89 ± 0.32	1.23 ± 0.70
安静時 R-R CV (%)	3.1 ± 0.5	2.3 ± 1.3	3.0 ± 1.0	3.8 ± 1.3
尿中 MA(mg/gCr)	20.4 ± 12.7	9.7 ± 0.6	44.2 ± 55.5	10.0 ± 4.8

2. 前年度までの研究成果

(1) 平成 19 年 5 月，平成 20 年 1 月，研究分担者とのミーティングを開催し，前年度の研究成果，研究の進捗状況及び研究スケジュールの確認等を行った。

(2) 平成 18 年度に引き続き，肥満（過去の BMI が 25 以上も含む）を有し，さらに高血圧（SBP130mmHg 以上または DBP80mmHg 以上）を有する 2 型糖尿病（糖尿病網膜症や腎症を有しない，あるいは単純～前増殖網膜症/早期腎症の一方または両方を有し，HbA_{1c} 5.8 % 以上）患者を対象に，被験者の登録を進め，本登録者数は 26 名（男性 21 名，女性 5 名）仮登録者数 12 名，計 38 名となった。これらの登録者を治療目標の点から無作為に 4 群（目標とする被験者数は，A，B，C，D 群，各 50 名，合計 200 名）に分け，その内訳としては A 群（HbA_{1c} 5.8 % 未満かつ血圧 120/80 mmHg 未満を治療目標とする）8 名，B 群（HbA_{1c} 5.8 % 未満かつ血圧 130/80 mmHg を治療目標とする）2 名，C 群（HbA_{1c} 6.5 % 未満かつ血圧 120/80 mmHg 未満を治療目標とする）9 名，D 群（HbA_{1c} 6.5 % 未満かつ血圧 130/80 mmHg を治療目標とする）7 名であった。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

研究成果の意義：

本研究では，1)メタボリックシンドロームにおける心血管病変の早期発見・評価，及び疾患イベント発症の可能性のあるハイリスク者の早期検出に有益な，臨床上の危険指標を検証すること，2) 血圧及び血糖値などの代謝因子に対する介入を行い，その効果について前向きに判定し，メタボリックシンドロームにおける厳格な血糖及び血圧管理の意義を明らかとすることにより，メタボリックシンドロームにおける有効な診断や治療指針を確立すること，さらには動脈硬化症の発症進展に影響を与えうる危険因子の解明を行う。これらにより 1)日本国民の主要な死因であり，健康寿命に大きな影響を及ぼす心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患の早期発見を行うシステムを確立すること，更に 2)動脈硬化の危険因子に対していかなる目標値を基に内科的介入を行うべきかを明らかにすることが可能となるものと思われる。

今後の発展：

本研究によって，メタボリックシンドロームにおいて，積極的な介入が必要な患者を効率的に選択する方法が開発される。更に動脈硬化性疾患発症予防における厳格な血糖

及び血圧管理の意義が明らかとなり，内科的な治療介入の新たな指標を作成できる．このように，心血管疾患発症のハイリスク者の効率的な同定と，有効な治療指針に基づいた効率的な管理が可能となり，将来的に本疾患による社会損失を最小限に抑制することが予想される．さらに早期発見と予防的治療（及び早期治療）の導入による医療コスト削減を目指し，医療経済面においても大きく貢献できるものとする．

4. 倫理面への配慮

本研究計画における臨床試験については，原則として，倫理的問題を内在するものについては，試験を実施する各大学・医療機関の倫理委員会における承認を受けた．さらに同意説明文書を患者に渡し，文書及び口頭により十分な説明を行って患者の自由意思による同意を文書で得ている．

5. 発表論文集

Sagara N, Kawaji T, Takano A, Inomata Y, Inatani M, Fukushima M, Tanihara H. Effect of pitavastatin on experimental choroidal neovascularization in rats. *Experimental Eye Research*. 84: 1074-1080, 2007

中野早紀子、山本禎子、山下英俊：増殖糖尿病網膜症手術後の良好な視力予後に関連する因子の検討．*臨床眼科* 61: 1747-1753, 2007

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位・専攻科目	④所属機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤所属機関における職名
研究代表者 荒木栄一	研究統括，介入試験，内科的手法による検討	熊本大学大学院医学研究科 平成2年 医学博士 内科学，内分泌，代謝	熊本大学大学院医学薬学研究部 代謝内科学分野	教授
研究分担者 谷原秀信	メタボリックシンドロームによる眼合併症のスクリーニング及び危険因子の解析	京都大学医学部 昭和60年 医学博士 眼科学	熊本大学大学院医学薬学研究部 視機能病態学分野	教授
五十嵐雅彦	介入試験，内科的手法による検討，データ収集	山形大学医学部 昭和60年 医学博士 内科学	山形大学医学部医学科・器官病態統御学講座液性病態診断医学	准教授

山下英俊	眼科的手法による検討 ，データ収集	東京大学医学部・昭和 56年・医学博士・眼科 学	山形大学医学部医学科 ・情報構造統御学講座視 覚病態学分野	教授
豊永哲至	介入試験，データ収集	熊本大学医学部 平成6 年・医学博士・内科学	国立病院機構熊本医療 センター・内科	医長
上田 厚	データ収集，データ解 析	熊本大学医学部・昭和 44年・医学博士・環境 保健医学（衛生学）	熊本大学大学院医学薬 学研究部 環境保健医学 分野	教授
下田誠也	介入試験，データ収集	熊本大学医学部・平成 10年・医学博士・内科 学	熊本大学大学院医学薬 学研究部 代謝内科学分 野	助教

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

研究課題 1 型糖尿病およびインスリン療法を要する 2 型糖尿病の自己管理能力向上に関する研究
研究番号 H18-糖尿病等一般-005
主任研究者 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター予防医学研究部・室長 坂根 直樹

1. 本年度の研究成果

本邦におけるインスリン療法者は約 70 万人と推定されている。糖尿病は自己管理の病気とされるが、管理不良なインスリン療法者の合併症併発率は高く、医療費を高騰させ、健康寿命を著しく短縮させる。欧米では、管理不良な 1 型糖尿病患者において低血糖による救急外来受診の増加や交通事故の増加が報告されている。患者の中には低血糖による空腹感から過食し、反跳性高血糖となる患者も散見される。また、低血糖への不安から食事量やインスリン量を調節し、高血糖を維持し、その結果合併症を併発する患者も存在する。そこで、前年度に開発された自己管理能力向上プログラムの有効性について検討を行った。対象は 1 型糖尿病患者 63 名（平均年齢 47 ± 19 歳、男性 27 名、女性 36 名、平均 HbA1c $7.9 \pm 1.1\%$ ）である。除外基準は若年者、認知症、たばく制限を要する者等である。年齢・性をマッチさせた対照群を設定した。自己管理能力向上プログラムは 1) 各種調査票の記入、2) 管理栄養士または看護師による療養指導、3) 医師によるインスリン療法指導より構成される。まず、診察までの待ち時間（5-10 分）に患者さんに炭水化物量を簡単に計算できる簡易食物調査票、自己管理チェック票、ライフスタイル調査票に記入してもらった。医師の診察前に 20 分程度、管理栄養士または糖尿病療養指導士がカーボカウント基礎編（3 大栄養素と食後血糖との関連、適正な炭水化物量など）、よくある低血糖の場面、低血糖時の補食、食事や運動療法の療養指導について 20 分程度の面談を行う。その後、医師が外食や間食時の追加インスリン、就寝前の修正インスリンなどについて面談した。介入群では血糖コントロールの指標である HbA1c は介入前 $7.93 \pm 1.09\%$ から介入 1 年後に $7.54 \pm 0.96\%$ へと有意に低下した。介入群の体重、炭水化物摂取量には介入前後で有意な変化は認めなかった。外食や間食時に追加インスリンをする者、就寝前に修正インスリンをする者の割合が有意に増加した。食品のカロリーよりも炭水化物量を正確に把握することで、食後高血糖は改善し、インスリンの過量投与による低血糖の頻度は少なくなった。対照群に比べ、介入群では HbA1c の改善度は有意に大きかった（ $-0.39 \pm 0.64\%$ vs. $+0.01 \pm 1.05\%$; $p < 0.01$ ）。

また、重症低血糖で救急外来を繰り返す患者、重症低血糖で交通事故を起こした患者、糖尿病ケトアシドーシスなど入院を繰り返す入院患者に対する再発予防のための、血糖認識トレーニングを取り入れた重症低血糖教育プログラムの開発を行った。以上、3 年間の調査及び介入研究を踏まえ、インスリン療法者の低血糖予防及び自己管理能力向上ガイドラインの作成を行った。

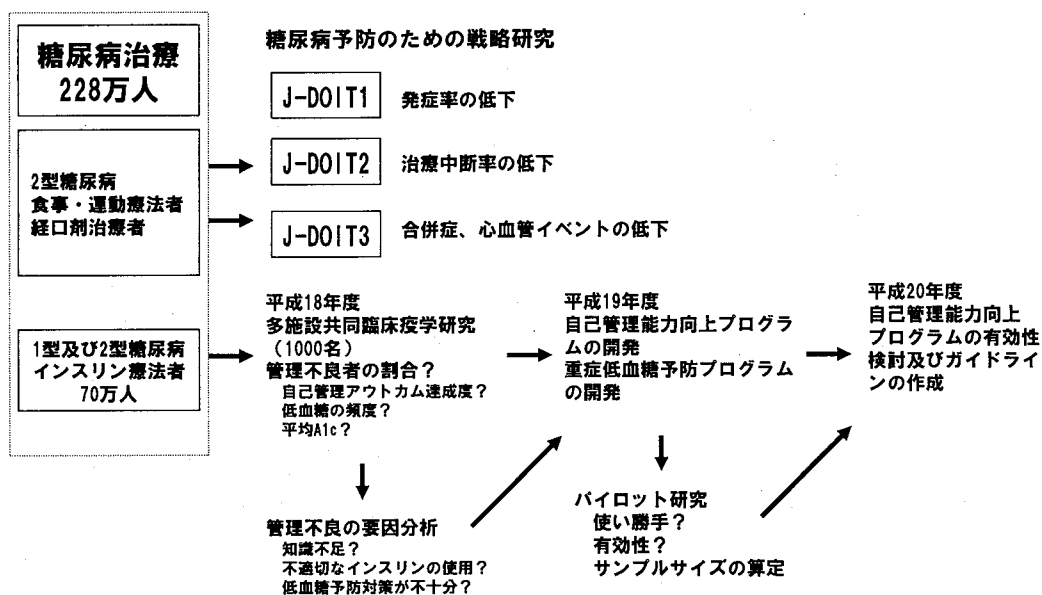
2. 昨年度までの研究成果

全国を 7 つのブロック（北海道、東北、関東甲信越、中部、近畿、中国・四国、九州）に分け、19 施設で約 1,000 名のインスリン療法者に対し、倫理委員会が終了した医療機関から低血糖予防に関するアンケート調査を行った。他人の助けを必要とする「重症低血糖」を全体で 14% が経験しており、平均 0.5 ± 2.3 回/人年であった。2 型糖尿病に比べ、1 型糖

尿病でその頻度は多かった (0.3 ± 1.5 vs. 0.8 ± 3.6 回/人年)。また、通常の低血糖は全体で63%が経験しており、平均 3.5 ± 5.8 回/月であった。2型糖尿病に比べ、1型糖尿病でその頻度が有意に多かった (1.3 ± 1.9 vs. 6.5 ± 7.7 回/月)。夜間低血糖は全体で30%の人が経験しており、平均 1.4 ± 2.5 回/月であった。2型糖尿病に比べ、1型糖尿病でその頻度が有意に多かった (0.8 ± 1.8 vs. 1.8 ± 2.8 回/月)。低血糖による交通事故は2型に比べ、1型で多かった。低血糖予防に関する知識クイズ(10点満点)は、平均 5.8 ± 1.8 点であった。正解率が低かった項目は、低血糖による死亡率、グルカゴンに関する理解、運転時の血糖値の目安、飲酒と血糖変動の関連、夜間低血糖予防策、運動と血糖変動の関連であり、低血糖予防に関する知識が十分でないことがわかり、低血糖予防の e-ランニングの開発を行った。

国内外の1型糖尿病及びインスリン療法を要する2型糖尿病患者の自己管理、低血糖予防に関する文献を系統的にレビューし、各種調査票を作成した。1型糖尿病患者の自己管理能力を向上させるために、カーボカウントと上手なインスリンの使い方に関する教育媒体を作成し、使い勝手とパイロット調査を行い、サンプルサイズを算定した。

インスリン療法者の自己管理能力向上に関する研究のロードマップ



3. 研究成果の意義及び今後の発展

日本における全国規模での低血糖調査は今回が初めてで、米国の DCCT 研究と比較して、他人の助けを必要とする「重症低血糖」の頻度は高かった。その理由として低血糖予防に関する知識が不足していることが考えられた。低血糖予防につながるガイドライン作成や e-ラーニング等による学習により、インスリンの過量投与による重症低血糖が予防され、救急外来への受診数が低下することが期待できる。英国では DAFNE 研究により、食事に合わせたインスリン調整が血糖コントロールと QOL の改善に有効であることが示されている。今回の我々の研究でも同様の結果が得られた。今後は、カーボカウントや上手なインスリンの使い方を指導できる医療従事者の育成をする研修会等を行うことで、医療機関における展開が期待できる。また、血糖認識トレーニングを用いた重症低血糖予防プログラムを広めることで、重症低血糖による救急外来、交通事故、糖尿病ケトアシドーシスの発生リスクを低減させることが期待できよう。

4. 倫理面への配慮

本研究の趣旨目的、内容等について対象者に説明し、賛同を得て実施する。また、個人情報保護の観点から個人を特定できないデータに変換した上で集計・解析を行うこととする。なお、本研究の実施にあたっては、京都医療センターの倫理委員会で承認を得た。

5. 発表論文

1. 高木洋子、佐野喜子、正木さやか、仁谷めぐみ、小林美保、山田和範、坂根直樹：1 型糖尿病患者に対する炭水化物に注目した療養指導の有用性、プラクティス 251(3)：328-330、2008
2. 西雅美、岡田朗、岡崎研太郎、坂根直樹：成人 1 型糖尿病患者の自尊心に関する研究－自尊感情尺度と理想自己個性記述質問紙法を用いて－、プラクティス 25(2)：215-218、2008
3. 坂根直樹：カーボカウントは 2 型糖尿病にも応用できるのか、よくわかるカーボカウント、医歯薬出版、2008
4. 坂根直樹：糖尿病患者支援のあり方、糖尿病療養指導 2008、診断と治療社、2008
5. 佐野喜子：医師と栄養士のためのカーボカウンティング実践ガイド、医薬ジャーナル、2008
6. 佐野喜子：食後高血糖－指標を効果的に使った食事指導、臨床栄養、2008
7. 坂根直樹、佐野喜子監訳：糖尿病患者のためのカーボカウント完全ガイド、医歯薬出版、2007
8. 坂根直樹：糖尿病管理におけるコメディカルの役割、Diabetes Frontier 18/2、200

6. 研究組織

①研究者名	②分 担 す る 研 究 項 目	③最終卒業校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属研究機関 及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属研究 機関にお ける職名
坂根直樹	1型糖尿病及び インスリン療法 中の2型糖尿病 患者の自己管理 能力向上に關す る研究	自治医科大学医学部 ・平成元年・医学博 士、内科学・糖尿病 学	京都医療センター臨 床研究センター予防 医学研究室、糖尿病 、糖尿病教育	室長
山田和範	1型糖尿病外来 における自己管 理能力向上に關 する研究	京都大学医学部・昭 和53年・医学博士、 糖尿病学	京都医療センター糖 尿病センター、糖尿 病	内科医長
成宮学	2型糖尿病患者 の自己管理能力 向上に關する研 究	慈恵医大医学部・昭 和56年・医学博士、 内科学	西埼玉中央病院、糖 尿病	医療情報部長
佐野喜子	炭水化物カウン ト法の開発研究	女子栄養大学・昭和 54年・学位なし	二葉栄養専門学校、 栄養教育、公衆栄養	教授
小谷和彦	疫学・統計解析	自治医科大学医学部 ・平成4年・医学博士 、内科学	鳥取大学医学部健康 政策医学	助手
岡崎研太郎	血糖自己測定 の効果的な活用法 に關する研究	京都大学医学部・平 成5年、学位なし	京都医療センター臨 床研究センター、糖 尿病、糖尿病教育	研究員
村田敬	重症低血糖予 防に關する研究	東京大学医学部・医 学博士、生殖発達加 齢医学専攻	京都医療センター糖 尿病センター、糖尿 病	内科医師
北岡治子	血糖認識トレ ーニングの開発	大阪医科大学・昭和 62年・医学博士、内 科学	清恵会病院内科	院長代理

研究課題 糖尿病予防のための戦略研究
課題番号 —
主任研究者 財団法人国際協力医学研究振興財団理事長
織田 敏次

1. 本年度の研究成果

1-1) 研究全体の進捗状況

糖尿病予防のための戦略研究は平成17年度より21年度まで5年間にわたって実施され、本年度はその4年目にあたる。戦略型研究は、厚生労働省における新たな研究支援体制であり、想定成果（アウトカム）と研究方法の骨格が事前に設定される形式を取る。本研究では3つの研究課題を実施することとなっており、それぞれの課題についてアウトカムが設定され、研究リーダーが公募によって選定された。目標となるアウトカムは、課題1は糖尿病発症ハイリスク群から糖尿病への進展の半減、課題2は地域での糖尿病患者の治療中断の半減、課題3は糖尿病患者での合併症の進展の30%抑制である。

各課題共通の事業として、運営委員会、試験評価委員会、中央倫理委員会、安全性評価委員会、進捗管理委員会の5つの委員会を開催している。

1-2) 課題1の進捗状況

平成19年度に登録した2903名の被験者に対して、介入を終了した。

追跡期間は平成21年度末までを予定している。

1-3) 課題2の進捗状況

パイロット研究のデータ固定作業が平成20年5月に終了し、平成20年6月に解析計画書に基づいた解析作業が終了した。

パイロット研究の結果を踏まえて大規模研究の計画書の策定に取り掛かり、平成20年9月に試験評価委員会でプロトコルコンセプトが承認され、平成20年12月に中央倫理委員会において試験実施計画書が承認された。大規模研究では、30の地区医師会の参加を呼びかけ、7500名の被験者の登録を目指している。

平成20年12月より地区医師会の募集を開始した。今後、平成20年度内に被験者の登録を終了し、平成21年度末まで介入・追跡を行うことを予定している。

1-4) 課題3の進捗状況

平成18年6月より被験者の登録を開始していたが、平成20年12月を以って登録期間を終了した。現時点では、平成25年3月までの追跡を計画している。

2. 前年度までの研究成果

本研究は平成17年度から開始されており、昨年度までに以下の事業を行なった。

2-1) 各課題共通の事業

- ・各課題の研究リーダーの決定

各課題の研究リーダーを公募によって決定した。

- ・各種委員会の設置・運営

運営委員会、中央倫理委員会、試験評価委員会、進捗管理委員会、安全性評価委員会の人選を行ない、委員会規定を作成し、委員会を開催した。

また、課題1運営小委員会、課題2運営小委員会、課題3運営小委員会についても、委員の人選を行ない、委員会規定を作成し、委員会を開催した。

- ・研究支援組織の選定

各課題において、データセンター運營業務等の研究業務の支援を実施する組織を公募によって決定した。

- ・研究計画書の確定、実施

平成16年度厚生労働科学特別研究での研究計画書に基づき、各研究リーダーとともに各課題の研究計画書の作成を行なった。

2-2) 課題1

平成18年12月、中央倫理委員会において研究計画書が承認された。平成18年12月より研究参加団体（健康保険組合等の健康診断実施団体）の公募を行ない、17団体が参加して43個のクラスターで研究を開始した。平成19年3月から平成19年10月までの登録期間に、2903名の登録を行なった。介入期間は登録後1年間で、順次介入を開始した。

2-3) 課題2

平成18年3月、中央倫理委員会においてパイロット研究の研究計画書が承認された。パイロット研究では、平成18年3月、研究に参加する地区医師会を公募し、平成18年9月より被験者の登録を開始、平成18年12月に登録期間を終了し、1585名が登録された。

平成19年12月にパイロット研究の追跡期間が終了、平成20年1月にデータ収集作業が終了し、その後、データ固定作業に入った。

2-4) 課題3

平成18年1月、中央倫理委員会において研究計画書が承認された。

平成18年2月、研究に参加する医療機関を公募し、平成18年6月より被験者の登録を開始した。

イベントの発生状況を確認するための一斉調査を、平成19年6月と平成19年12月に実施した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究の目的は糖尿病予防対策の更なる推進を図ることにある。平成14年厚労省糖尿病実態調査によれば、わが国の糖尿病またその可能性がある人口は1620万人と推定され、その合併症を合わせると国民医療費の大きな部分を占める。本研究は、事前に各課題毎に設定されたアウトカムを得て、介入の効果を検証することを目的としている。本研究で検証された介入方法を活用することで、糖尿病の発症予防、発症後の治療の継続、血管合併症の発症予防を効果的に実施でき、最終的には国民の健康の増進とともに医療費の削減として結実される。

さらに、発展的な効果として、以下のものが期待される。

1) 健診から予防あるいは診療へのスムーズな移行の促進

平成 14 年厚労省糖尿病実態調査によれば、わが国の糖尿病またはその可能性がある人口 1620 万人のうち実際に医師を受診しているものは 370 万人（23%）に過ぎない。糖尿病を疑われる早い段階から、生活習慣の介入を行ない、必要に応じて受診を促進する必要がある。わが国は世界の他の国に例を見ない優れた健診システムを備えているが、現在のところそれを有効に活用しているとはいえない。健診から予防あるいは医師の受診への移行の段階で制度的な断絶があることに、その 1 つの原因があるものと考えられる。本研究の課題 1 は、健診から予防あるいは診療へのスムーズな移行を促進する制度の確立に寄与するものと考えられる。

2) 糖尿病診療体制の強化

わが国の医療機関を受診している糖尿病患者のうち、80%程度は糖尿病を専門としないかかりつけ医に通院していると推測されているが、糖尿病専門病院と比較して、一般のかかりつけ医が糖尿病患者を診察する体制の整備状況は不明確である。本研究の課題 2 では、受診中断率を半減させることを目指すと同時に、かかりつけ医が糖尿病患者を診察するのに適した体制を整備し、糖尿病診療体制の強化に寄与するものと考えられる。

3) 高額な医療費を必要とする心血管疾患の発症予防

本研究の課題 3 では、糖尿病の診療において、通常よりも厳格なコントロールを行なうことが高額な医療費を必要とする心血管疾患の発症予防につながるかどうかを検証する。診療の現場では、ガイドライン通りの厳格な治療目標はなかなか達成されていないことが報告されている。この研究の結果、厳格なコントロールの必要性が我が国でも明確にされればその意義は大きい。

4) 健診・かかりつけ医・専門病院の役割の明確化

上記 1) - 3) の検証により、健診機関の役割、かかりつけ医の役割、専門病院の役割などが整理される。その結果、健診から糖尿病の発症予防そして合併症の予防に到る糖尿病患者の病期に応じた予防・診療体制が確立され、感染症などの旧来の疾患を想定したこれまでの医療保険制度から、生活習慣病の予防を含む近年の疾病構造に応じた医療保険制度への移行を促進するために寄与するものと考えられる。

5) 臨床研究の基盤整備

わが国の臨床研究実施体制の基盤整備が叫ばれるようになって久しいが、いまだに、その整備状況は十分とは言えない。臨床研究実施体制の基盤整備は、トランスレーショナルリサーチの促進による国家的財産の確立や行政・政策の検証による国民生活の向上に寄与する。本研究を実施していく過程において、臨床研究の遂行を可能にするために必要な運営体制や研究インフラが整備され、これまで課題であっ

た臨床研究の基盤整備に資するものと考えられる。

4. 倫理面への配慮

- 1) 中央倫理委員会を設置し、試験実施計画書、同意説明文書、同意書、CRF等の倫理審査を実施する。
- 2) データセンターで保管するデータは、基本的には個人を特定できないデータに限定する。
- 3) 解析はIDへの連結が不可能な形で行ない、集団のデータとして発表する。

5. 発表論文集

- 1) Yazaki Y, Kadowaki T: Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med* 12: 73-74, 2006.
- 2) 野田光彦: 糖尿病予防のための戦略研究 (J-DOIT) とは何か. プラクティス 24(4):401, 2007.
- 3) 石塚直樹: 戦略研究とは何か - 臨床研究のあるべき姿とは -. プラクティス 24(4):431-440, 2007.
- 4) 泉和生, 野田光彦: 糖尿病予防のための戦略研究 (J-DOIT). 糖尿病学 基礎と臨床. 1359-1362, 2007.
- 5) 泉和生: 糖尿病予防のための戦略研究 - 研究実施主体としての立場から -. プラクティス 24(4):406-411, 2007.
- 6) 泉和生, 野田光彦: J-DOIT1,2,3: BIO Clinica 23 (9): 847-853, 2008.
- 7) 岡崎研太郎, 葛谷英嗣: 2型糖尿病発症予防のための介入試験 糖尿病学 2007, 131-135, 2007.
- 8) 岡崎研太郎: 糖尿病予防のための戦略研究課題 1(J-DOIT1)とは何か-その意義と展望 プラクティス 24(4):412-416, 2007.
- 9) 小林 正: 糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT. 糖尿病学 2007, 136-141, 2007.
- 10) 山崎勝也: 糖尿病予防のための戦略研究課題 2(J-DOIT2)とは何か-その意義と展望 プラクティス 24(4):417-423, 2007.
- 11) 門脇孝, 植木浩二郎, 野田光彦: 糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT3. 糖尿病学 2007, 142-148, 2007.
- 12) 門脇孝, 植木浩二郎, 野田光彦: 糖尿病の新しい治療戦略 合併症の治療戦略 糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT3. 最新医学 62(4):910-915, 2007.
- 13) 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝: 糖尿病予防のための戦略研究課題 3 (J-DOIT3) とは何か その意義と展望. プラクティス 24(4):425-430, 2007.
- 14) 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝: インスリン抵抗性と大血管障害をめぐる最新の話 題. 日本病院薬剤師会雑誌 43(8):1073, 2007.

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
織田敏次	研究全般・総括	東京大学、昭和 19 年卒、医学博士、内科学	財団法人国際協力医学研究振興財団	理事長
石塚直樹	倫理審査・研究評価体制の整備	東京理科大学大学院修士課程、昭和 63 年卒、保健学博士、生物統計学	国立国際医療センター研究所	地域保健医療研究部予防医学研究室長
新保卓郎	進捗管理・安全性評価体制の整備	慶應義塾大学、昭和 54 年卒、医学博士、臨床疫学	国立国際医療センター研究所	国際臨床研究センター医療情報解析研究部長
葛谷英嗣	課題 1 の実施	京都大学、昭和 41 年卒、医学博士、内科学	国立病院機構京都医療センター	名誉院長
小林 正	課題 2 の実施	大阪大学、昭和 42 年卒、医学博士、内科学	富山大学附属病院	病院長
門脇 孝	課題 3 の実施	東京大学、昭和 53 年卒、医学博士、内科学	東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科	教授

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

平成20年度 厚生労働科学研究

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究・糖尿病戦略等研究 研究成果発表会(研究者向け)抄録集

発行 平成21年2月9日

発行所 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1 (国立循環器病センター内)

財団法人 循環器病研究振興財団

TEL.06-6872-0010 FAX.06-6872-0009
